

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

Ensayo clínico comparativo de técnica abierta vs cerrada de quimioterapia
intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica en carcinomatosis de origen
colorrectal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Miguel Hernández García

Directores

Fernando Pereira Pérez
Laureano Lorente Ruigómez
Gil Rodríguez Caravaca

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**ENSAYO CLÍNICO COMPARATIVO DE TÉCNICA ABIERTA VS
CERRADA DE QUIMIOTERAPIA INTRAOPERATORIA
INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA EN CARCINOMATOSIS DE
ORIGEN COLORRECTAL**

AUTOR: MIGUEL HERNÁNDEZ GARCÍA

DIRECTORES DE LA TESIS DOCTORAL:

Dr. FERNANDO PEREIRA PÉREZ

Dr. LAUREANO LORENTE RUIGÓMEZ

Dr. GIL RODRIGUEZ CARAVACA

MADRID 2017

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes, sois el motor de la Medicina.

Al Dr. Pereira Pérez por todas las horas de trabajo dedicadas. Gracias por ser un ejemplo y conservar esa pasión por la Cirugía.

Al Dr. Lorente Ruigómez por inculcarme cuál debe ser el objetivo de la Medicina. Gracias por los consejos y hacer pensar que cada día todo se pueda mejorar.

Al Dr. Rodríguez Caravaca por su interés en el proyecto desde el principio. Gracias por el optimismo que transmites.

A la Dra. Pérez Viejo por mantener siempre el rumbo de lo verdaderamente importante. Al Dr. Serrano del Moral por transmitirme la importancia de la ilusión e intensidad en el día a día. Al Dr. Manzanedo por su sencillez y sensatez que hace que brille.

A Beatriz Barragán, Elena Mateo, Ana Laguna, Luis Barber, Eva Burgos y María Jesús Aldea por el entusiasmo, ánimo y su colaboración desinteresada desde el principio que ha hecho que esto sea posible.

A Laura, por el cariño diario y el apoyo incondicional en todos los momentos.

A mi Familia, os lo debo todo.

A Paco Calero, por hacer que el proyecto fuese posible.

A todas las demás personas que habéis contribuido.

RESUMEN	1
ABREVIATURAS	13
INTRODUCCIÓN	17
GENERALIDADES SOBRE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL	19
FISIOPATOLOGÍA DE LA IMPLANTACIÓN PERITONEAL DE CÉLULAS TUMORALES	20
HISTORIA DE LOS PROCEDIMIENTOS DE CR + HIPEC	22
ESTIMACIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL PERITONEAL	23
INDICACIONES ACTUALES Y SELECCIÓN DE PACIENTES	24
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DE CITORREDUCCIÓN	28
PERITONECTOMÍAS	28
RESECCIÓN VISCERAL:	29
ELECTROEVAPORACIÓN	30
VOLUMEN TUMORAL RESIDUAL	30
AGENTES QUIMIOTERÁPICOS	33
MODALIDADES DE PERFUSIÓN EN HIPEC	36
TÉCNICA ABIERTA O TÉCNICA DEL COLISEO	37
TÉCNICA CERRADA	39
VARIANTES TÉCNICAS	41
MANEJO ANESTÉSICO/UCI	44
FASE DE PREPARACIÓN ANESTÉSICA	44
FASE DE CITORREDUCCIÓN	45
FASE DE HIPEC	46
FASE POST-HIPEC	48
FASE POSTOPERATORIA INMEDIATA	48
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	49
SUPERVIVENCIA	51
PERSPECTIVAS FUTURAS	53
ENSAYO CLÍNICO DE NO INFERIORIDAD	56
HIPÓTESIS	57

OBJETIVO	61
PACIENTES Y MÉTODOS	65
CÁLCULO DE LA MUESTRA	67
ALEATORIZACIÓN	68
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	68
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	69
DESCRIPCIÓN TÉCNICA CERRADA	71
DESCRIPCIÓN TÉCNICA ABIERTA	74
VARIABLES DEL ESTUDIO	78
CLASIFICACIONES UTILIZADAS	79
SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ASA	79
SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ECOG	79
ESTUDIO ESTADÍSTICO:	81
RESULTADOS	83
DESCRIPCIÓN DE LA SERIE	85
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	85
CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS	85
COMORBILIDADES	85
CLASIFICACIONES ONCOLÓGICAS	86
CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS	88
ANÁLISIS HEMODINÁMICO	92
ANÁLISIS DE LAS TEMPERATURAS	104
CARACTERÍSTICAS POSTOPERATORIAS	106
CITORREDUCCIÓN	106
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	106
DISCUSIÓN	109
HEMOGLOBINA, LEUCOCITOS, PLAQUETAS e INR	111
CREATININA	112

SODIO Y POTASIO. MAGNESIO Y CALCIO.	113
pH Y ÁCIDO LÁCTICO	113
GLUCEMIA	114
PARÁMETROS HEMODINÁMICOS PERIOPERATORIOS:	114
PRESIÓN INTRAABDOMINAL	116
NIVELES DE CRISTALOIDES Y COLOIDES	117
HEMODERIVADOS Y NORADRENALINA	118
TEMPERATURAS	119
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN, TIEMPO HASTA ALCANZAR LA TEMPERATURA, MONTAJE Y CIRUGÍA	120
MORBIMORTALIDAD	121
MENOR EXPOSICIÓN CON LA TÉCNICA CERRADA	122
CONCLUSIONES	125
BIBLIOGRAFÍA	129

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Hasta hace pocos años la extensión peritoneal de los tumores que metastatizan en la cavidad abdominal ha sido considerada como una situación terminal e irresecable. Esta concepción de la enfermedad peritoneal como enfermedad oncológica sistémica se ha modificado en los últimos años gracias a los procedimientos de citorreducción (CR) + Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC, *Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy*), pasando a considerarse en muchos casos como enfermedad loco-regional.

En el caso concreto de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, la mediana de supervivencia con quimioterapia tradicional (5FU) es de 6'9 meses, mientras con quimioterapia contemporánea (basada en Oxaliplatino o Irinotecan) llega a 12'7 meses, muy inferior a la conseguida en las metástasis de otras localizaciones. Sin embargo el tratamiento mediante CR + HIPEC de los pacientes con enfermedad peritoneal limitada consigue supervivencias que oscilan entre 22 y 63 meses, con supervivencia a los 5 años de hasta un 50% en casos seleccionados.

Los procedimientos de CR + HIPEC son complejos y prolongados, y generan estancias prolongadas en UCI y planta, reoperaciones y complicaciones de alto coste. Esto es debido por un lado a la propia técnica quirúrgica que incluye frecuentemente resecciones viscerales/peritoneales de riesgo generando importantes pérdidas de volumen extracelular y/o hemático, y por otra parte a la propia HIPEC, que induce un estado hiperdinámico y alteraciones metabólicas que requieren un exquisito manejo anestésico.

Existen dos técnicas fundamentales para la administración de la HIPEC denominadas técnica abierta (o técnica del "Coliseo") y cerrada. La técnica abierta es la original, y tiene la ventaja teórica de una exposición más homogénea de todas las superficies al citostático aunque con mayor pérdida de calor y riesgo de exposición. La técnica cerrada por el contrario disminuye teóricamente la pérdida de calor y el riesgo de exposición, y aumenta la penetración del citostático, pero la distribución de la HIPEC es menos uniforme. Para minimizar este defecto se han ideado diversas modificaciones, una de las cuales, recientemente diseñada, consiste en la agitación de

la perfusión intraperitoneal mediante un sistema de infusión de CO₂. La técnica más frecuentemente utilizada es la abierta, pero cada grupo se adapta a sus circunstancias locales y no se han realizado estudios clínicos prospectivos que las comparen.

OBJETIVO

El objetivo del estudio es comparar las alteraciones fisiológicas intraoperatorias así como las complicaciones postoperatorias entre la técnica tradicional abierta de HIPEC con la técnica cerrada (con un sistema de agitación) en pacientes intervenidos de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal tras la realización de la CR quirúrgica

PACIENTES Y MÉTODOS

Población: pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal intervenidos de forma consecutiva en el Hospital Universitario de Fuenlabrada entre marzo y septiembre de 2015 mediante CR + HIPEC con técnica abierta clásica (Grupo TA) o con una técnica cerrada (Grupo TC), preferentemente con oxaliplatino, utilizando MMC como alternativa. **Técnica:** la técnica abierta se realizó según el modelo original de Sugarbaker (“Coliseo”), mientras la técnica cerrada se llevó a cabo con la infusión intraperitoneal separada de CO₂ para favorecer la distribución de la HIPEC dentro de la cavidad peritoneal. **Diseño:** Ensayo Clínico Aleatorizado de No Inferioridad entre las técnicas de HIPEC abierta vs cerrada con agitación. **Aleatorización:** Sistema de sobres opaco que se abría en el momento de inclusión del paciente en lista de espera asignándole TA o TC. **Variables estudiadas:** Demográficas: Edad, sexo, ASA, ECOG, HTA, DM, presencia de cardiopatía, Alteraciones pulmonares (EPOC), Prior Surgical Score e Índice de masa corporal (IMC); Quirúrgicas: ICP, número de anastomosis, tipo de resección visceral, número de enterorrafias, tipo de peritonectomía, número y lugar de electroevaporación de implantes peritoneales, tiempo hasta alcanzar la temperatura, tiempo de montaje del dispositivo, tiempo total de la intervención, volumen de quimioterápico previsto, volumen de quimioterápico infundido, volumen de quimioterápico retirado y grado de citorreducción; Temperaturas (10, 20, 30 + 60 y 90 min): Esofágica, vesical, intraabdominal máxima y mínima, exterior de quirófano; Hemodinámicas

(preHIPEC, postHIPEC, 24, 48 y 72 horas): Tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, transfusión de hemoderivados, administración de noradrenalina, cantidad administrada de coloides y cristaloides; Analíticas (preHIPEC, postHIPEC, 24, 48 y 72 horas): Niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, INR, creatinina, sodio, potasio, pH, ácido láctico, magnesio, calcio; Postoperatorias: Días de estancia en UCI y en hospitalización y tipo de complicación

Cálculo muestral: Consideramos que en el grupo control, la prevalencia de las complicaciones postquirúrgicas está en torno al 50%, y que una diferencia de proporciones inferior al 15% no se considera clínicamente significativa. Si consideramos un error tipo I con $\alpha=0.025$ (unilateral) y una potencia ($1-\beta$) de 0.58 precisaríamos una muestra de 10 pacientes en cada grupo para detectar no-inferioridad.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes en el estudio, 10 en el Grupo TA y otros 10 en el Grupo TC. Ambos grupos son homogéneos en cuanto a edad, sexo, riesgo anestésico (medido por la clasificación ASA), situación funcional previa a la cirugía (medido por la clasificación ECOG), co-morbilidades, número de intervenciones previas (medido por la clasificación *Prior Surgical Score*, PSS), índice de masa corporal, índice de carcinomatosis peritoneal y número de resecciones viscerales y peritonectomías.

Los valores de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, INR, creatinina, sodio, potasio, pH y ácido láctico medidos desde antes de la administración de la quimioterapia hasta pasadas 72 horas no presentaron alteraciones estadísticamente significativas en ningún grupo. Tampoco lo presentaron los valores de magnesio y calcio en las primeras 72 horas.

La media de tiempo de hospitalización tanto en UCI como en hospitalización de cirugía no se vió influida por el tipo de técnica.

Los pacientes de la técnica cerrada requirieron mayor necesidad de cristaloides y coloides. La necesidad de noradrenalina fue mayor en la técnica cerrada. No se encontró asociación estadísticamente significativa.

La tensión arterial sistólica descendió ligeramente con ambas técnicas durante la HIPEC y posteriormente ascendió de manera más marcada con la técnica cerrada hasta alcanzar su máximo a las 24 horas con un rango amplio de tensiones. La técnica abierta presentó su pico máximo de valor a las 48 horas y posteriormente se estabilizó.

La tensión arterial diastólica descendió ligeramente con ambas técnicas durante la HIPEC y posteriormente ascendió de una manera más exponencial con la técnica abierta. La técnica cerrada presentó su máxima dispersión a las 24 horas mientras que la técnica abierta la presentó a las 48 horas.

La frecuencia cardiaca aumentó ligeramente más durante la HIPEC con la técnica cerrada y posteriormente disminuyó en las siguientes 72 horas. La técnica abierta presentó valores similares durante la HIPEC pero a partir de las 24 horas presentó un discreto aumento más marcado que la técnica cerrada.

La técnica abierta presentó 3 complicaciones grado II (30%) y 1 complicación grado IIIb (10%). La técnica cerrada presentó 7 complicaciones grado II (70%) y 1 complicación grado IIIb (10%). En un análisis univariable se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de técnica y las complicaciones postoperatorias. Pero al realizar el análisis multivariable pudo comprobarse que la OR de la técnica cerrada es de 11,3 con un intervalo de confianza del 95% es de 0,97 a 130. Por lo tanto, no son significativos al incluir el valor 1.

CONCLUSIONES

La administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica puede ser llevada a cabo de forma segura utilizando la técnica abierta o la técnica cerrada sin diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hemodinámicos y electrolíticos perioperatorios.

El tipo de técnica para la administración de quimiohipertermia no influye en la producción de alteraciones hematológicas.

La mayor tendencia a la estabilidad hemodinámica de la técnica cerrada reduce el estrés quirúrgico y hace que sea una opción segura en pacientes frágiles.

La técnica cerrada y la técnica abierta mantienen niveles adecuados de temperatura para la administración de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica pero la técnica cerrada mantiene de manera más homogénea la temperatura.

La técnica cerrada reduce la exposición a los agentes quimioterápicos del personal de quirófano por lo que es una técnica segura no sólo para el paciente sino también para el equipo quirúrgico.

La estancia hospitalaria no se ve influenciada por el tipo de técnica en los pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal

Ambas técnicas son seguras en cuanto a morbimortalidad aunque es necesario la realización de estudios con mayor número de pacientes para poder comprobar cual técnica es la que obtiene mejores resultados.

De acuerdo con lo anterior la técnica cerrada es una opción segura en la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal

COMPARATIVE CLINICAL TRIAL OF OPEN VS CLOSED TECHNIQUE OF INTRAOPERATIVE HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN PERITONEAL CARCINOMATOSIS OF COLORECTAL CANCER

INTRODUCTION

Years ago the peritoneal disease was considered a terminal and unresectable situation. This conception of advanced oncologic disease has been modified by cytoreduction (CR) + hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), which makes this situation a localized disease.

Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer treated with systemic chemotherapy has a survival of 6 to 18 months, wether treatment by cytoreduction + HIPEC of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer in patients with limited resectable disease achieves a mean survival ranging from 22 to 63 months, with a 50% survival at five years.

There are several techniques for the administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, of which the most commonly used are open technique (or "Coliseo" technique) and the closed technique. The most frequently used technique is the open technique but no studies have been performed to demonstrate an advantage of one over the other.

PURPOSE

The aim of the study is to compare hemodynamic changes and intraoperative temperatures as well as postoperative complications in patients undergoing peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer who underwent cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy administered by open technique or closed technique.

METHODS

We analysed 20 patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer who underwent cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy administered with open or closed technique according to randomization.

The main end points were intraoperative temperatures, perioperative hemodynamic changes and postoperative complications.

Qualitative variables were described with their frequency distribution and were compared with X² test in ordinal variables or with Fisher's test in non-parametric. Quantitative variables were described with the mean and standard deviation and were compared with the t Student test. When quantitative variables did not follow normal probability distributions were described with the median, percentiles and interquartile range and were compared with the U Mann-Whitney non-parametric test for independent groups (which was also used for the analysis of the variable of surgical complication). We analyzed quantitative variables of more than two categories with the analysis of variance analysis (ANOVA). When their application criteria were not met, they were compared with the non-parametric Kruskal-Wallis test. In the case of comparison of more than two paired samples, the Friedman test was used. A $p < 0,05$ was considered as significant in all cases.

RESULTS

Both groups were homogeneous in terms of age, sex, anesthetic risk (measured by ASA classification), preoperative functional status (measured by ECOG classification), medical history, prior surgical score and body mass index.

The peritoneal carcinomatosis index was more heterogeneous in the closed technique group. One patient in the open technique group had unresectable carcinomatosis in the operating room. Patients in the open technique had more anastomosis but visceral resections and peritonectomies were more numerous in the open technique.

The values of hemoglobin, leukocytes, platelets, INR, creatinine, sodium, potassium, pH and lactic acid measured before the administration of chemotherapy until 72 hours postoperative did not present statistically significant alterations in any group. Neither the values of magnesium and calcium present in the first 72 hours.

The mean length of hospital stay in ICU and in conventional hospitalization is not influenced by the type of technique.

Patients in the closed technique had required more crystalloids, colloids and noradrenaline. No statistically significant associations were found.

Systolic blood pressure decreases slightly with both techniques during HIPEC and then rises with the closed technique until reaching its maximum at 24 hours with a wide range. The open technique presents its peak value at 48 hours and then stabilizes.

Diastolic blood pressure drops slightly with both techniques during HIPEC and then rises with the open technique. The closed technique presents its maximum dispersion at 24 hours while the open technique presents at 48 hours.

The heart rate increases slightly more during HIPEC with the closed technique and then decreases in the following 72 hours. The open technique presents similar values during HIPEC but after 24 hours presents a greater increase.

Systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate presented safe values for the patient in both techniques and did not present statistically significant differences.

The analysis of the esophageal and bladder temperature showed that the closed technique kept the temperature more homogeneous in our series. No statistical differences were found.

The open technique presented 4 complications (3 grade II and 1 grade IIIB complications). The closed technique presented 9 complications (7 grade II and 1 grade IIIB complications). Multivariate analysis showed that there was no statistical association, OR 11,3 (CI 0.97-130).

CONCLUSIONS

The administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy can be safely performed using the open technique or the closed technique without statistically significant differences in hemodynamic and perioperative electrolytic parameters.

The type of technique for the administration of chemo-hyperthermia does not influence the production of hematological alterations.

The tendency to hemodynamic stability of the closed technique reduces surgical stress and makes it a safe option in fragile patients.

Closed technique and open technique maintain adequate temperature levels for the administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, but the closed technique maintains a more homogeneous temperature.

The closed technique reduces the potential risk of exposure to chemotherapy agents of operating room staff.

The hospital stay is not influenced by the type of technique in patients with colorectal carcinomatosis.

Both techniques are safe in terms of morbidity and mortality although it is necessary to carry out studies including more patients in order to know which technique obtains best results.

For all of the reasons above the closed technique is a safe option in the administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.

ABREVIATURAS

- 5-Fluorouracilo (5FU)
- American Joint Committee on Cancer (AJCCN)
- American Society of Anesthesiologist (ASA)
- Análisis de la varianza (ANOVA)
- Área Bajo La Curva (AUC)
- Carcinomatosis Peritoneal (CP)
- Citorreducción (CR)
- Completeness Cytoreduction Score (CCS)
- Cytoreductive surgery (CRS)
- Diabetes mellitus (DM)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) o Grupo Oncológico Cooperativo del Este
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
- Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA)
- Grados centígrados (°C)
- Hipertensión arterial (HTA)
- Hora (H)
- Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)
- Índice biespectral (BIS)
- Índice de carcinomatosis peritoneal (ICP)
- Índice de Masa Corporal (IMC)
- Infarto agudo de miocardio (IAM)
- International Normalized Ratio (INR)
- Intraperitoneal / Intravenoso (IP/IV)
- Kilos (Kg)
- Latidos por minuto (lpm)
- Latidos por minuto (lpm)
- Leucovorin (LV)
- Mililitros (mL)
- Milímetros de mercurio (mmHg)
- Minutos (min)

- Mitomicina C (MMC)
- Número (nº)
- Odds Ratio (OR)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Performance Status (PS)
- Peritoneal cancer index (PCI)
- Prior Surgical Score (PSS)
- Pseudomixoma Peritoneal (PMP)
- Quimioterapia (QT)
- Quimioterapia intraperitoneal (QIP)
- Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIH)
- Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz o Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy (EPIC)
- Quimioterapia intravenosa (QT iv)
- Resonancia Magnética (RM)
- Técnica abierta (TA)
- Técnica cerrada (TC)
- Terapia guiada por objetivos hemodinámicas (TGOH)
- Tomografía computarizada (TC)
- Tomografía de emisión de positrones (PET)
- Transaminasa glutámico oxalacética (GOT)
- Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES SOBRE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

La carcinomatosis peritoneal (CP) se manifiesta por la presencia en la serosa peritoneal (parietal o visceral) de nódulos tumorales de tamaño y distribución variables, asociados o no a la infiltración tumoral de las estructuras anatómicas vecinas. La CP puede ser de origen primario (tumores peritoneales primarios: mesotelioma peritoneal, carcinoma peritoneal primario) o secundaria a tumores fundamentalmente de tracto gastrointestinal o ginecológicos que se diseminan a nivel intraabdominal, con o sin metástasis a otros niveles.(1) El pseudomixoma peritoneal se define por la presencia de ascitis mucinosa, y se origina fundamentalmente en neoplasias mucinosas del apéndice de mayor o menor grado de diferenciación, que tras la rotura del mismo producen la diseminación peritoneal.

El término CP fue utilizado por primera vez por Sampson en 1931 para describir la diseminación regional peritoneal de una paciente afectada de una neoplasia avanzada de ovario.(2)

La incidencia de la CP es difícil de establecer dadas las limitaciones de los medios de diagnóstico. Los tumores originados de forma primaria en el peritoneo y el PMP tienen una incidencia baja (0'5-3 casos/millón habitantes/año). En el cáncer epitelial de ovario la diseminación peritoneal está presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad en el 70%-75% de las pacientes. (3,4) En el cáncer colorrectal (CCR) la CP se detecta coincidiendo con el diagnóstico del tumor primario en el 10% de los pacientes, y el 40%-70% de los pacientes tratados presentan una recidiva en una o varias localizaciones, de los que el 10%-35% se localiza de forma exclusiva en el peritoneo. (5-10) En el cáncer gástrico la CP es frecuente, puede estar presente en el 15%-50% de los pacientes al diagnóstico, y el 50-60% de los tumores tratados de forma radical presentarán recidiva, de las que un tercio son exclusivamente peritoneales.

La CP se ha considerado tradicionalmente como una situación dramática en la evolución de cualquier neoplasia y siempre ha estado asociada a mal pronóstico, incurabilidad o enfermedad terminal. La mayoría de los pacientes con CP

evolucionan hacia la obstrucción intestinal, la formación de ascitis, la caquexia tumoral o la combinación de todos estos síntomas. Los pacientes suelen fallecer tras un deterioro importante de su calidad de vida (8-10) y no infrecuentemente con la enfermedad tumoral confinada al abdomen (11).

Hasta hace pocos años el tratamiento considerado como estándar en la CP era la quimioterapia (QT) sistémica y/o la cirugía, ambos con intención paliativa y dirigida al control de los síntomas y de las complicaciones. La evolución natural y la respuesta a la QT sistémica de la CP son más desfavorables a los de la enfermedad metastásica de localización hepática o pulmonar (12). Así, la CP de CCR tratada mediante quimioterapia sistémica clásica (5FU) tiene una mediana de supervivencia de 6'9 meses (13), mientras que con esquemas más modernos basados en oxaliplatino o irinotecan solo asciende a 12'7 meses (14) muy inferior a la obtenida en otras localizaciones metastásicas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA IMPLANTACIÓN PERITONEAL DE CÉLULAS TUMORALES

La CP se produce como consecuencia de la interacción a nivel molecular entre las células tumorales y el peritoneo del paciente. Esta interacción recibe el nombre de cascada peritoneal metastásica (15).

La célula tumoral se desprende del tumor primario de manera individual o en un grupo de células y accede a la cavidad peritoneal. Este desprendimiento del tumor primario se puede producir por la disminución en la expresión de la proteína de unión intercelular cadherina -E, por aumento de la presión intersticial o durante la cirugía como consecuencia de la manipulación del tumor o apertura del mismo en la cavidad peritoneal.

La célula tumoral libre en la cavidad peritoneal puede ser trasladada en el transporte peritoneal con los cambios de presión intraabdominal que ocurren durante la respiración, la peristalsis intestinal o como efecto de la gravedad. Este transporte ocurre desde la pelvis hacia la gotiera parietocólica derecha posteriormente hacia los

espacios subdiafragmáticos hasta llegar nuevamente a la pelvis, que es el camino que sigue el líquido intraperitoneal.

La afectación del peritoneo por la célula tumoral se produce por dos vías: transmesotelial y linfática. En la vía transmesotelial las células tumorales se adhieren al peritoneo mediante la producción de moléculas de adhesión. En la vía linfática utilizan los vasos linfáticos que llegan hasta el espacio submesotelial para llegar al peritoneo a través de pequeños estomas que ponen en contacto la superficie peritoneal y el sistema linfático. En esta última vía forma agregados de neovasos linfáticos, macrófagos y linfocitos que se denominan “milky spots” y tienen preferencia por el epiplón (16).

Una vez llegado al peritoneo la célula invade el espacio submesotelial en las zonas acelulares o donde hay células cuboideas primero fijándose a la membrana basal a través de moléculas de adhesión y finalmente rompiéndola e invadiéndola mediante proteasas. La extensión y diseminación de la enfermedad se verá favorecida por la presencia de una mayor cantidad de vasos y estomas linfáticos, como ocurre en el epiplón mayor, las regiones diafragmáticas y la pelvis (17-19).

La presencia de ascitis y las zonas de reabsorción activa como el epiplón facilitan la distribución del tumor en todos los compartimentos del abdomen. La mayor concentración de tumor ocurre en aquellas estructuras anatómicas fijas como la región ileocecal y en regiones declives o de circulación de los fluidos peritoneales, como el saco de Douglas, las gotieras parietocólicas, ambos hemidiafragmas, la fosa retrohepática y el epiplón mayor.

El número de células tumorales que se requieren para desarrollar una implantación tumoral peritoneal es muy inferior al necesario para producir cualquier otro tipo de metastatización tumoral (hepática, pulmonar), donde se produce el fenómeno conocido como “ineficiencia metastásica” (20).

HISTORIA DE LOS PROCEDIMIENTOS DE CR + HIPEC

A partir de 1950 comienza la investigación sobre la quimioterapia intraperitoneal, que en principio se aplicó en metástasis peritoneales de origen ovárico y eventualmente en otras neoplasias gastrointestinales. En las décadas de 1970 y 80 se describe el efecto potenciador de la hipertermia para incrementar la eficacia de los antineoplásicos, combinándose con la quimioterapia intraperitoneal, y se describe la farmacocinética de la administración intraperitoneal de diversos antineoplásicos y la gran sobre-exposición de la cavidad a los mismos, reduciendo la toxicidad sistémica, si bien la penetración tumoral por contacto solo se muestra relevante para enfermedad microscópica o macroscópica de pequeño volumen (< 5 mm).

A final de los años 80' Paul Sugarbaker, aprovechando y ampliando la información existente sobre la QT intraperitoneal y basándose en los conocimientos sobre los mecanismos de implantación y desarrollo de las células tumorales en el peritoneo, lanza la idea de considerar la CP como una manifestación tumoral de comportamiento inicial locorregional en lugar de sistémico, y sienta las bases de la cirugía de citorreducción máxima combinada con HIPEC para el tratamiento de la enfermedad residual microscópica como forma de “intensificación terapéutica regional”. Inicialmente considerado un visionario peligroso, continuó su trabajo con ahínco a lo largo de los 90', describiendo sus procedimientos de peritonectomías en 1995, y teniendo mucho mayor eco a nivel Europeo que en Estados Unidos. En estos años se publican los primeros trabajos con series importantes de pacientes y resultados alentadores. A partir del 2000 crece progresivamente el interés por la técnica, el número de publicaciones/registros y las reuniones internacionales monográficas, emergiendo y consolidándose finalmente, lo que sin duda ha tenido como consecuencia un cambio en el paradigma tradicional, de forma que la afectación peritoneal en ciertos tumores ha dejado de verse como un problema sistémico e intratable para considerarse un problema loco-regional en el que están justificados estos abordajes agresivos regionales.

ESTIMACIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL PERITONEAL

La CP se manifiesta de forma muy diversa, desde la presencia de escasos implantes milimétricos en la superficie del peritoneo adyacente al tumor primario, hasta la ocupación de todo el abdomen y la pelvis por masas voluminosas de tumor que infiltran cualquier órgano y estructura anatómica (1). El pronóstico de la CP está en relación con la extensión, distribución y tamaño de los implantes tumorales en el peritoneo (volumen tumoral peritoneal), y con su potencial resecabilidad quirúrgica(21).

Se han descrito diferentes sistemas de clasificación del volumen de la enfermedad peritoneal. El más usado es el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (*Peritoneal Cancer Index*, PCI) establecido por el propio grupo de Sugarbaker (22,23). En la reunión de consenso *International Workshop of Peritoneal Surface Malignancy*, realizada en Milán en 2006, fue considerado como el sistema más útil y fiable para clasificar la extensión de la CP, determinar su resecabilidad y ayudar a establecer el pronóstico de los pacientes.

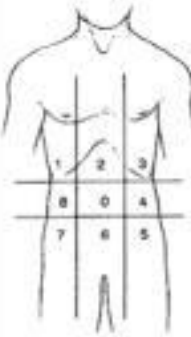
Pueden hacerse estimaciones del PCI de forma preoperatoria para valorar la posibilidad de citorreducción completa, ya sea mediante pruebas de imagen (poco fiable) o mediante laparoscopia de estadificación (muy recomendable cuando es factible en ausencia de cirugías previas extensas). En último término se valora intraoperatoriamente.

Este sistema divide el abdomen en 13 regiones (desde la 0 a la 12). Se determinan dos planos horizontales y dos planos verticales abdominales, y se definen nueve regiones (0-8); las otras cuatro regiones las forma el intestino delgado: yeyuno superior e inferior e íleon superior e inferior (9-12). Según el tamaño de la lesión, se puntúa en cada una de las regiones como 0, si no hay tumor macroscópicamente visible, 1 si el tumor es menor de 0,5 cm, 2 si el tamaño del nódulo tumoral se sitúa entre 0,5 y 5 cm y 3 si es mayor de 5 cm o toda la región examinada está afectada por múltiples implantes que sumen más de 5 cm. Adquiere, por tanto, una puntuación mínima de 0 y una máxima de 39.

Además de evaluar la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, el PCI tiene valor pronóstico. En la CP de origen colorrectal, la supervivencia a los cinco años es del 50% en pacientes con PCI < 10, del 20% con PCI 11-20 y del 0% en pacientes con PCI > 20 (24).

Índice de cáncer peritoneal (PCI)

<u>Regiones</u>	<u>Tamaño</u>	<u>Puntuación del tamaño</u>
0 Central	_____	LS 0 No tumor
1 Derecho superior	_____	LS 1 Tumor hasta 0.5 cm
2 Epigastrio	_____	LS 2 Tumor hasta 5 cm
3 Izquierdo superior	_____	LS 3 Tumor mayor de 5 cm o confluyente
4 Flanco izquierdo	_____	
5 Izquierdo inferior	_____	
6 Pelvis	_____	
7 Derecho inferior	_____	
8 Flanco derecho	_____	
10 Yeyuno superior	_____	
11 Yeyuno inferior	_____	
12 Íleon superior	_____	
13 Íleon inferior	_____	



PCI




Figura 1: Índice de carcinomatosis peritoneal según Sugarbaker (25)

INDICACIONES ACTUALES Y SELECCIÓN DE PACIENTES

El tratamiento combinado de CR + HIPEC se reserva para determinadas enfermedades neoplásicas que permanecen confinadas en el peritoneo durante largos periodos. La enfermedad peritoneal puede diagnosticarse coincidiendo con el diagnóstico del tumor primario que la origina o en forma de recidiva posterior, tras un tratamiento radical del tumor primario. La extensión de la enfermedad en el peritoneo es un factor limitante en alguna de las indicaciones.

Las principales indicaciones son:

- Pseudomixoma peritoneal: secundario a la perforación de una neoplasia mucinosa apendicular en prácticamente la totalidad de los casos. Se clasifican en

alto o bajo grado histológico dependiendo de la celularidad encontrada en el moco intraperitoneal, con resultados claramente inferiores en los tumores de alto grado. Igualmente la extensión peritoneal es un claro factor pronóstico, si bien no hay un límite superior de PCI a partir del cual se considere contraindicado el procedimiento, siempre que pueda conseguirse una CR radical sin secuelas prohibitivas (la afectación del intestino delgado es la principal limitación).

- Mesotelioma peritoneal: junto con el PMP son los dos tumores paradigmáticos en los que hoy en día la CR + HIPEC ha pasado a considerarse el tratamiento de elección al haber logrado supervivencias nunca obtenidas con otros tratamientos. Como en el PMP, no se considera contraindicado por la existencia de alta carga tumoral peritoneal, siempre que pueda conseguirse una CR radical sin resecciones que devenguen secuelas incompatibles con una calidad de vida aceptable.
- Carcinomatosis secundaria a CCR. Ha emergido paulatinamente y hoy en día es la indicación más frecuente de CR + HIPEC, con resultados similares a los obtenidos en la resección de metástasis hepáticas. Es crucial la selección adecuada de los pacientes, pues es conocido que aquellos con gran extensión peritoneal ($PCI > 20$) no se benefician del tratamiento. Aunque la CR + HIPEC está normalmente contraindicada en presencia de metástasis extra-abdominales o hepáticas, dado que el pronóstico de los pacientes con metástasis hepáticas resecables de CCR es razonable tras cirugía hepática con QT sistémica contemporánea, muchos centros utilizan la combinación de CR + HIPEC + Cirugía Hepática + QT sistémica para tratar pacientes con hasta 3 lesiones hepáticas resecables y CP limitada. Se desconoce si los resultados obtenidos son producto de la CR, de la HIPEC, o de la combinación de ambos, por lo que actualmente hay diversos ECAs en marcha para intentar aclararlo que se detallan más adelante. Mientras tanto, surgen nuevas iniciativas para la aplicación de HIPEC en pacientes sin CP, pero con tumores de alto riesgo de desarrollarla (pT4, citología peritoneal positiva, tumores perforados, afectación ovárica resecada previamente o enfermedad peritoneal limitada o de pequeño volumen resecada previamente), lo que se ha dado en llamar quimioprofilaxis.

- CP de origen ovárico/trompa: igualmente hay abundante información sobre el beneficio de la técnica tanto en la enfermedad peritoneal sincrónica como en las recidivas. Como en el CCR, se desconoce si los resultados obtenidos se deben fundamentalmente a la CR efectuada por equipos quirúrgicos especialmente motivados y expertos, o a la combinación con la HIPEC, por lo que hay también diversos ECAs en marcha. El cáncer peritoneal primario tiene un comportamiento similar al cáncer de ovario, y es otra de las indicaciones prínceps.
- Carcinomatosis gástrica. Es la de peor pronóstico y solo los pacientes con enfermedad peritoneal muy limitada se benefician. Sin embargo hay diversos ECAs asiáticos que han demostrado una importante reducción de la recidiva peritoneal al aplicar HIPEC en tumores sin CP pero con alto riesgo de desarrollarla. Dada la discordancia de resultados en el cáncer gástrico entre Oriente y Occidente, en la actualidad hay un ECA europeo en marcha que intenta confirmar dichos resultados.
- Otras indicaciones: esporádicamente se indica la CR + HIPEC en otros tumores con afectación peritoneal, extrapolando los resultados de los tumores más estudiados. La sarcomatosis peritoneal, que en los inicios de la HIPEC fue una de las indicaciones clásicas, hoy en día está desestimada en base a los pobres resultados obtenidos. Por último puede emplearse la HIPEC de forma paliativa en ciertos casos de ascitis maligna.

La selección de los pacientes, teniendo en cuenta el riesgo de morbi-mortalidad perioperatoria (similar al de cualquier otra cirugía gastrointestinal mayor), es de crucial importancia. Este riesgo debe balancearse con el beneficio estimado en supervivencia, que depende fundamentalmente de la biología tumoral, de la extensión de la enfermedad, y de la probabilidad de conseguir una CR completa.

Los pacientes deben tener una situación aceptable para sobrellevar estos tratamientos regionales agresivos. El estado general del paciente se mide con el sistema de clasificación del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) que recoge sus capacidades funcionales y el grado de autonomía. (Tabla 5) Son subsidiarios de

tratamiento aquellos que presentan un ECOG de 0-1. La mayoría de los grupos que realizan el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal establecen la edad mayor de 75-80 años como una contraindicación relativa para la CR + HIPEC (26).

La cirugía abdominal previa dificulta la CR, y, aunque de forma grosera, se utiliza el PSS (*Prior Surgical Score*) de Sugarbaker para tener una idea de la dificultad esperable (27)

PRIOR SURGICAL SCORE	CARACTERÍSTICAS
PSS – 0	Sólo biopsia
PSS – 1 (mínimo)	Laparotomía exploradora previa
	1 región previamente intervenida
PSS – 2 (moderado)	Laparotomía exploradora con resección
	2-5 regiones intervenidas previamente
PSS – 3 (amplia)	Citorreducción previa extensa
	Más de 5 regiones intervenidas previamente

Tabla 1: *Prior Surgical Score*

Las pruebas de imagen son poco fiables para detectar la enfermedad peritoneal y valorar su resecabilidad. La prueba de referencia es la TC multidetector con contraste oral e intravenoso, a pesar de sus limitaciones en la detección de lesiones menores de 1 cm. La RM tiene mayor capacidad de contraste de partes blandas y la posibilidad de valoración funcional mediante secuencias de perfusión y difusión, aportando información adicional valiosa. El valor del PET-TC en estos pacientes radica en la posibilidad de poder excluir enfermedad extraperitoneal. Se emplea la laparoscopia de estadificación con mucha frecuencia (excepto cuando hay cirugía abdominal previa extensa), dadas las limitaciones de las pruebas de imagen, ya que de esta forma se pueden observar y biopsiar directamente las lesiones, y sobre todo descartar enfermedad extensa o en zonas limitantes (como el intestino delgado o su mesenterio), si bien la laparoscopia suele infraestimar el PCI.

La QT sistémica forma parte del tratamiento en muchos de estos tumores. Se recomienda en las neoplasias mucinosas apendiculares de alto grado, los mesoteliomas, el CCR, el cáncer ovárico/trompa/peritoneal primario o el cáncer

gástrico. Frecuentemente se utiliza de forma preoperatoria (neoadyuvancia) para evitar las cirugías en progresión tumoral, reevaluando a los pacientes tras un curso corto de tratamiento (3-4 ciclos)

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DE CITORREDUCCIÓN

La CR consiste en la extirpación de las lesiones tumorales que asientan tanto sobre la superficie peritoneal parietal como en las vísceras abdominales, y se combina frecuentemente con la electroevaporación de nódulos o de finas placas tumorales de difícil resección. El objetivo de la CR es eliminar toda la enfermedad tumoral macroscópica ya que la HIPEC tiene una capacidad de penetración tisular de solo unos pocos milímetros.

PERITONECTOMÍAS

Estos procedimientos tienen su origen en las técnicas de peritonectomías descritas inicialmente por Sugarbaker y que han sufrido importantes modificaciones en los últimos años (28).

Las resecciones sistemáticas de las diferentes regiones peritoneales y viscerales se dividen en seis grupos que incluyen: 1/ peritonectomía de la pared anterior del abdomen; 2/ ambos diafragmas; 3/ epiplón mayor y bazo; 4/ vesícula biliar, ligamento hepatoduodenal, cápsula de Glisson; 5/ hilio hepático y epiplón menor; y 6/ peritoneo pélvico, que incluye generalmente la unión recto-sigma, útero y anejos.

La omentectomía o extirpación del epiplon mayor está indicada en todos los casos de tumores con extensión intraperitoneal independientemente de que el epiplon esté o no afectado macroscópicamente por el tumor. El resto de las peritonectomías se individualizan en cada caso según la extensión peritoneal que presenten (peritonectomía selectiva). Se discute si debe realizarse la peritonectomía total de todas las regiones en el mesotelioma, que se origina primariamente en el peritoneo y puede comprometerlo de forma difusa (29).

RESECCIÓN VISCERAL:

La afectación del intestino delgado y su mesenterio es el principal factor limitante para alcanzar la CR completa. Su presencia está condicionada por la biología tumoral, es decir, por la naturaleza y capacidad invasiva del tumor, existiendo una mayor afectación en aquellos tumores que se desarrollan primariamente en el peritoneo como es el mesotelioma (30). La afectación del intestino delgado también está condicionada por los movimientos peristálticos intestinales que tienden a evitar el depósito de células tumorales sobre su serosa excepto en las regiones donde el mesenterio es corto y el asa intestinal se encuentra fija al retroperitoneo. De este modo son zonas de frecuente asentamiento tumoral el yeyuno, a nivel del ángulo de Treitz, el ileon distal y la válvula ileocecal (31). El objetivo de las resecciones intestinales es eliminar la afectación tumoral consiguiendo una CR completa evitando en lo posible resecciones extensas que conlleven un síndrome de intestino corto.

Las resecciones gástricas se realizan tanto en los tumores gástricos, como parte indispensable del tratamiento del tumor primario, como en cualquiera de las otras indicaciones cuando la pared gástrica está afectada por la diseminación peritoneal. La filosofía debe ser conservadora, intentando evitar resecciones gástricas mayores, ya que la mayoría de estos pacientes tendrán resecciones de intestino delgado o grueso, pero a veces es inevitable.

Por supuesto las colectomías y la proctectomía forman parte de la CR en todos los pacientes con CCR, pero además también en todas las demás indicaciones cuando la superficie del colon está afectada o la extensión pélvica del tumor correspondiente incluye la afectación rectal. Igualmente la histerectomía y anexectomías son habituales en los tumores con afectación pélvica (de rutina en el cáncer de ovario), valorando cuidadosamente la edad y deseo reproductor de las pacientes.

Otras vísceras frecuentemente reseçadas son el bazo, la cola de páncreas, eventualmente el hígado, y, no inusualmente se realizan procedimientos urológicos asociados (cistectomías parciales o eventualmente totales, reconstrucciones ureterales)

Como es lógico, el número de anastomosis intestinales está en relación con el riesgo de complicaciones (32).

ELECTROEVAPORACIÓN

Se realiza sobre implantes pequeños o miliares mediante electroevaporación con electrocauterio de alto voltaje, cuando la resección conlleva un riesgo desproporcionado. Se recomienda el uso de electrobisturí con terminal esférico de 3 mm. Se debe tener precaución con la electroevaporación de nódulos sobre vísceras huecas por el alto riesgo de perforación.

VOLUMEN TUMORAL RESIDUAL

El factor pronóstico más importante tras la cirugía citorreductora es el volumen tumoral residual tras la intervención, relacionándose directamente con la supervivencia: aquellos pacientes con volumen residual menor al final de la intervención, presentan mayores tasas de supervivencia global. En numerosos estudios se muestra que el volumen tumoral residual es un factor pronóstico relacionado con la supervivencia global en tumores de diverso origen (estómago, colon, apéndice y ovario) (33-35).

La eliminación del máximo volumen tumoral es un factor pronóstico independiente para la supervivencia, aumentando la eficacia de la terapia adyuvante posterior (36).

Se han propuesto diversos sistemas para valorar el tamaño de la enfermedad residual (24,37-39)

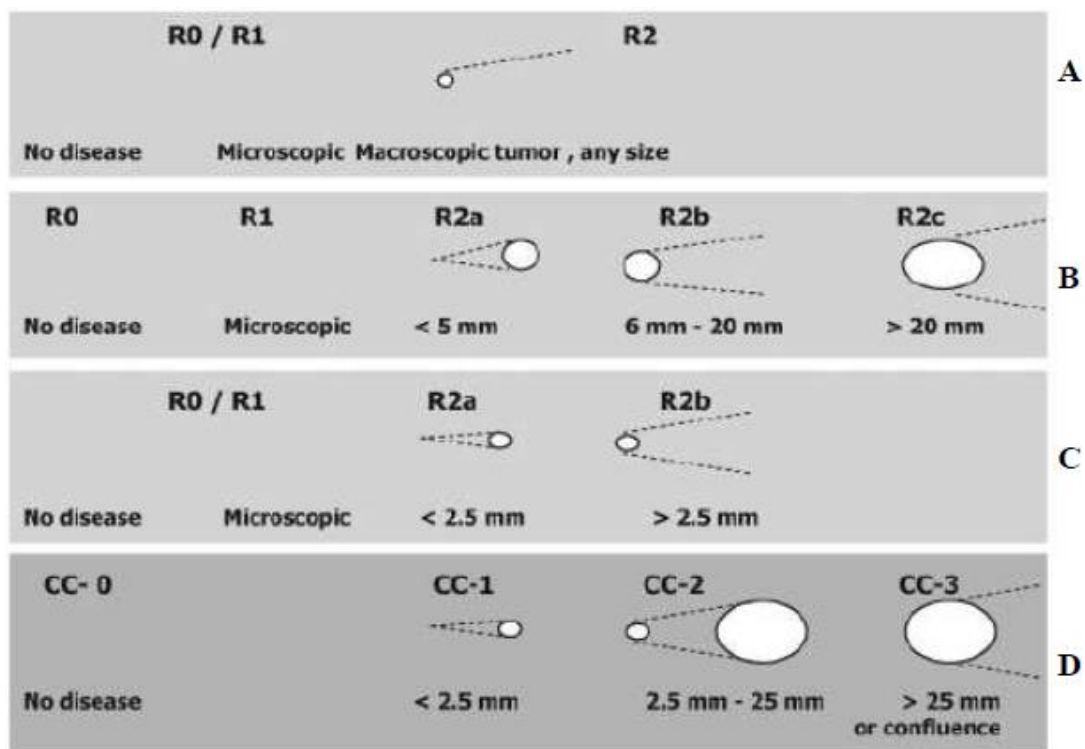


Figura 2: Clasificaciones del tamaño de la enfermedad residual tras cirugía citorreductora, según los distintos grupos

A: AJCC/UICC modificado Lyon (40): R0/R1 citorreducción óptima (R0 ausencia de enfermedad; R1 enfermedad residual <5 mm); R2 citorreducción incompleta (enfermedad residual >5mm o macroscópicamente visible)

B: AJCC/UICC modificado Wistom-Salem, EEUU (38): R0/R1 citorreducción óptima (R0 enfermedad no visible; R1 lavados peritoneales y/o márgenes microscópicos positivos). R2 Citorreducción incompleta: enfermedad macroscópicamente visible (R2a < 5 mm, R2b 6mm-20mm y R2c >20mm)

C: AJCC/UICC modificado Amsterdam (41): R0/R1 citorreducción óptima (ausencia de enfermedad macroscópica/microscópica); R2 citorreducción incompleta (R2a tumor residual <2.5 mm y R2b tumor residual 2.5-5 mm)

D: *Completeness of Cytoreduction Score (CCS)* de Sugarbaker et al (42): CC-0/CC-1: citorreducción óptima (CC-0 no hay enfermedad residual; CC-1 enfermedad residual <2.5 mm); CC-2, CC-3: citorreducción subóptima (CC-2 2.5-25 mm, CC-3 >25mm)

En el Workshop Internacional de Milán 2006 el CCS se consideró como el mejor sistema disponible para clasificar la enfermedad residual y es el más utilizado. En los casos de citorreducciones subóptimas o incompletas la administración de quimioterapia intraperitoneal no aportaría beneficio ya se considera que la penetración en las lesiones neoplásicas no supera los 3 mm. Sin embargo, los diferentes comportamientos biológicos y patrones de quimiosensibilidad de los diferentes tumores que se extienden por la superficie peritoneal condujo, en la misma reunión de Milán 2006, a una redefinición del CCS dependiendo de cada enfermedad, como se muestra en la siguiente figura:


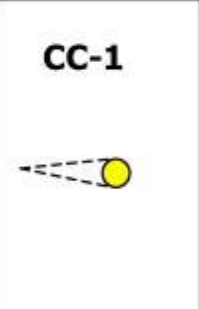
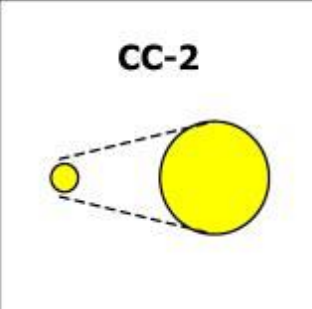
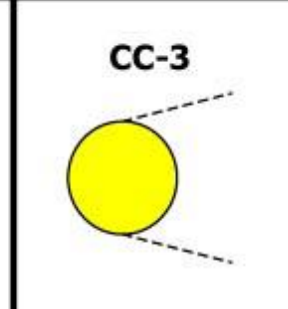
CC-0	CC-1	CC-2	CC-3
			
No visible disease	< 0.25 cm	0.25 cm - 2.5 cm	> 2.5 cm
Gastric	PMP Colon	Peritoneal Mesothelioma	or confluence
COMPLETE (optimal, adequate)			INCOMPLETE (suboptimal, inadequate)

Figura 3: Propuesta de redefinición del CCS dependiendo de cada enfermedad (consenso de Milan 2006)

No solo la extensión de la enfermedad es determinante en la supervivencia. La situación de los implantes tumorales en localizaciones anatómicas cruciales puede ser trascendental, y debe tenerse en cuenta, independientemente del PCI. El grado de afectación de la superficie peritoneal visceral del intestino delgado es el principal factor determinante de la posibilidad de CR completa. La afectación del yeyuno distal (área 10 del PCI) es un factor pronóstico independiente para la supervivencia (43).

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

La administración del quimioterápico dentro de la cavidad abdominal tiene como objetivo eliminar la enfermedad microscópica residual alcanzando concentraciones altas en el interior del abdomen y minimizando la concentración del fármaco a nivel sistémico (44). Se administra inmediatamente después de la CR, para evitar el atrapamiento celular en las zonas de adherencias que se generan poco tiempo después de la cirugía.

El quimioterápico ideal para la administración intraperitoneal debería cumplir las condiciones siguientes: haber demostrado previamente ser citotóxico contra la estirpe celular correspondiente, ser ciclo-independiente (su acción no debe depender del ciclo celular), tener un peso molecular elevado para asegurar su mayor permanencia en la cavidad peritoneal, no necesitar activación hepática ni producir metabolitos hepáticos tóxicos, y por último, ser un fármaco seguro, es decir, que el fármaco que pase a la sangre lo haga en concentraciones bajas con toxicidad mínima (45,46).

La **extensión de la peritonectomía**, en contra de lo que dictaría la intuición, no altera significativamente las propiedades farmacocinéticas del peritoneo. La investigación básica demuestra que la pared de los capilares sanguíneos y la matriz intersticial forman las barreras para la transición de moléculas desde el espacio abdominopélvico. Existe un estudio sobre un modelo animal murino en el que la eliminación del mesotelio no influye en el coeficiente de transferencia de masa de la barrera (47). En humanos hay evidencia indirecta de esta hipótesis en el hecho de que la extensión de las peritonectomías apenas altera la farmacocinética de la quimioterapia intraperitoneal con Mitomicina C o 5-FU (48,49).

La **hipertermia** puede aumentar la respuesta tumoral al fármaco por varios mecanismos. Primero el calor tiene per se un efecto antitumoral directo. La hipertermia por encima de los 41°C induce citotoxicidad selectiva en las células malignas por un mecanismo desconocido, para el que se han propuesto varias teorías: alteración de la reparación de ADN, desnaturalización proteínica e inhibición del

metabolismo oxidativo en el microambiente de las células malignas que conduce a un aumento de la acidez, activación lisosomal y aumento de muerte celular (50,51). Sin embargo, también se sabe que las células reaccionan a la desnaturalización proteínica mediante la estimulación de las proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*). Esto induce el desarrollo de tolerancia al calor en las células tumorales que puede ocasionar que la importancia clínica de este primer mecanismo sea poca. (52) Segundo, los efectos citotóxicos de algunos agentes quimioterápicos aumentan al aplicar una moderada hipertermia. Este mecanismo se ha demostrado para la doxorubicina, los platinos, la mitomicina C, melfalán, docetaxel, irinotecán y gemcitabina (53). Y tercero, este aumento en la respuesta puede ser consecuencia de una alteración en la profundidad de penetración del agente quimioterápico. (54)

El **aumento de la presión** intraabdominal produce un aumento de la difusión y, por lo tanto, de la distancia de penetración y el efecto citotóxico de la quimioterapia intraperitoneal. Sin embargo, el límite clínico a la utilización del aumento de la presión intraabdominal lo dicta la tolerancia respiratoria y hemodinámica. En la práctica, las aplicaciones clínicas de HIPEC con presiones intraabdominales controladas hasta ahora se han limitado a paliación de ascitis maligna debilitante mediante HIPEC laparoscópico a 10-15 mmHg. (55,56)

La **soluciones transportadoras del agente quimioterápico** utilizada dependerá de la modalidad de perfusión y del tiempo necesario para mantener la solución en la cavidad abdominal. Las características óptimas deberían incluir un volumen intraperitoneal elevado de forma prolongada y un bajo aclaramiento peritoneal (mayor permanencia intraabdominal). Ambas características potenciarían una exposición de los nódulos tumorales peritoneales a altas dosis de fármaco durante un máximo tiempo. Además de presentar ausencia de efectos adversos sobre la membrana peritoneal. (57)

Las soluciones salinas isotónicas (0,9% de cloruro sódico) con dextrosa a baja concentración (1,5% dextrosa) presentan un bajo peso molecular y son absorbidas rápidamente por el peritoneo, permaneciendo poco tiempo en la cavidad peritoneal, son las indicadas para la HIPEC.

El cálculo de la dosis de fármaco se realiza en función de la superficie corporal,

Los antineoplásicos más usados dependiendo de cada indicación se detallan en la tabla:

ORIGEN	HIPEC	Duración HIPEC	QT iv concomitante
COLORRECTAL	Oxaliplatino 460 mg/m ²	30 min	5FU 400 mg/m ² LV 20 mg/m ²
	MMC 35 mg/m ²	90 min (50% min 0 25% min 30 25% min 60)	No
GÁSTRICO	Cisplatino 100 mg/m ² Doxorrubicina 15 mg/m ²	90 min	No
PMP	Oxaliplatino 460 mg/m ²	30 min	5FU 400 mg/m ² LV 20 mg/m ²
	MMC 35 mg/m ²	90 min (50% min 0 25% min 30 25% min 60)	No
MESOTELIOMA	Cisplatino 100 mg/m ² Doxorrubicina 15 mg/m ²	90 min	No
ORIGEN GINECOLÓGICO Y PERITONEAL PRIMARIO	Paclitaxel 60 mg/m ²	60 min	No
	O Cisplatino 75 mg/m ²		
	Cisplatino 100 mg/m ² Doxorrubicina 15 mg/m ²	90 min	No

MODALIDADES DE PERFUSIÓN EN HIPEC

En el 4º encuentro de Enfermedades Peritoneales que tuvo lugar en Madrid en el año 2004, se acordó el uso del término HIPEC (*Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy*) (58) para referirse a la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en la literatura científica y en las comunicaciones (59). Previamente se habían utilizado multitud de nombres y acrónimos en la literatura para referirse a la administración intraoperatoria de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, causando a menudo confusión.

La eficacia de la HIPEC se basa en la citotoxicidad directa de los fármacos administrados y la sinergia con el calor (60). La hipertermia, además de potenciar el efecto de las drogas (21), tiene un efecto citotóxico directo sobre las células tumorales (61-63), y aumenta la penetración en el peritoneo de las drogas administradas dentro del abdomen, incrementando su efecto apoptótico (64) y aumentando su efectividad a temperaturas entre 42 y 43°C (65-67). El objetivo principal es una distribución homogénea de la perfusión por toda la cavidad abdominal y entre vísceras, sin lesionar los tejidos sanos. Por ello, los factores a tener en cuenta para la aplicación de HIPEC son:

- *Punto crítico de las células humanas sanas con el calor:* Temperaturas superiores a los 43.5°C pueden provocar lesiones intestinales, alterando la permeabilidad y viabilidad de su serosa
- *Pérdida de la eficacia del tratamiento a menor temperatura:* La pérdida de un grado de temperatura durante el tratamiento, equivale a una disminución de un 10 % en la eficacia de la quimiohipertermia

La mejor duración no se conoce y depende de quimioterápico utilizado (21), oscilando entre 30 y 120 minutos.

Se utilizan máquinas de perfusión especialmente diseñadas al efecto, compuestas por bombas de infusión y aspiración, sistemas de calentamiento de los fluidos y sondas de temperatura de entrada y salida.

Hay dos modalidades fundamentales de administración: técnica abierta y técnica cerrada. La técnica originalmente descrita por Sugarbaker es la abierta, que es la más frecuentemente utilizada. La técnica cerrada se comenzó a utilizar ante el temor infundado de exposición del personal a las agentes citostáticos, y cada grupo se adapta a sus circunstancias locales. El debate sobre cuál es la mejor técnica para HIPEC sigue abierto, pues no hay evidencia suficiente en la literatura que confirme la superioridad de alguna en términos de morbilidad, seguridad o resultados oncológicos, ya que no se han realizado estudios clínicos prospectivos que las comparen.

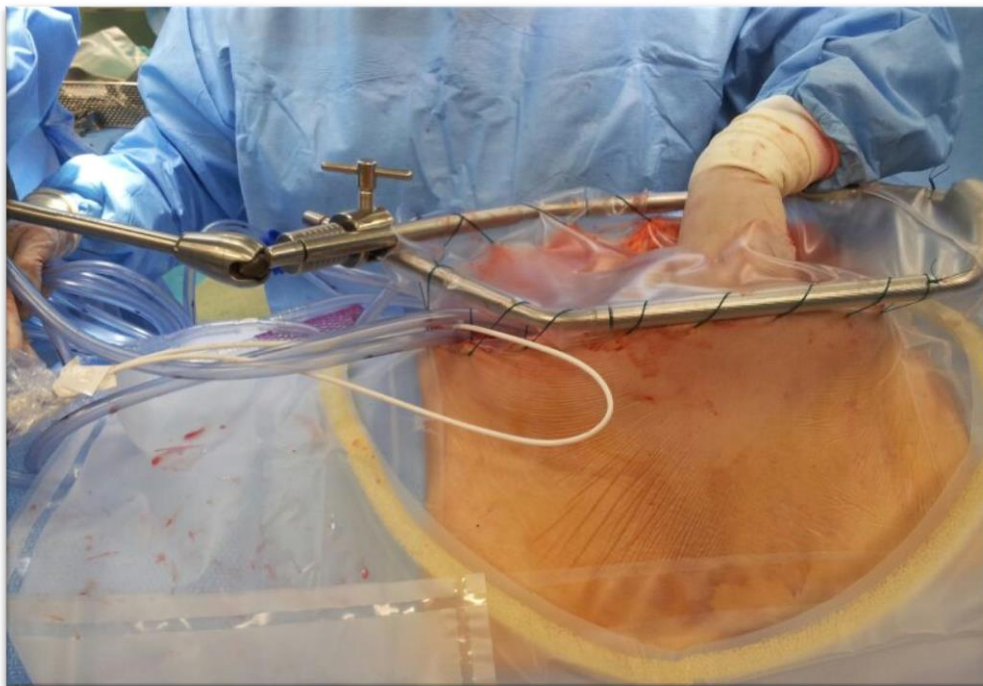
TÉCNICA ABIERTA O TÉCNICA DEL COLISEO

La administración de HIPEC se realiza con el abdomen abierto (40). La técnica se realiza después de la citorreducción completa de enfermedad tumoral peritoneal.

Se colocan inicialmente los catéteres intraperitoneales de entrada y salida. A continuación se elevan los bordes de la incisión cutánea suturándolos al arco de un retractor articulado, colocando a modo de tapa una hoja silastic que se incluye en la sutura, creando una especie de "Coliseo" cubierto para evitar vertidos. Se protegen los bordes con dispositivos absorbentes y de recogida lateral en prevención de un hipotético vertido. Se conectan los catéteres a la máquina de perfusión, se recircula la solución hasta alcanzar la temperatura deseada y a continuación se inyecta el antineoplásico en el circuito de perfusión. Se realiza una incisión en el centro de la lámina plástica para permitir que el cirujano pueda manipular las vísceras para distribuir la solución de perfusión por la cavidad de forma homogénea durante el tiempo de exposición previsto y para solucionar bajo visión directa cualquier obstrucción o colapso de los catéteres.

Durante el tiempo que dura el procedimiento, todas las estructuras anatómicas de la cavidad abdominal están expuestas uniformemente a la QT y se monitoriza constantemente la temperatura, tanto la de entrada y salida de los catéteres del sistema (que llevan sondas de temperatura incorporadas para asegurar la hipertermia), como a nivel vesical (temperatura intraabdominal) y esofágica

(temperatura central). Durante la fase de HIPEC se interrumpen las medidas de calentamiento del paciente que se emplean en la fase de CR (por la exposición visceral que induce hipotermia), y en todo caso se utilizan fluidos fríos si la temperatura central se eleva por encima de 38.5°C. Es necesaria la colocación de un extractor de humos para aspirar los vapores emitidos. Finalizado el tratamiento, se aspira la solución de perfusión, se retira todo el dispositivo, se realizan las suturas digestivas si no se han realizado antes de la administración del quimioterápico, y se cierra la cavidad abdominal. Tradicionalmente se recomendaba la realización de las anastomosis tras la HIPEC para que también esas superficies quedaran tratadas con la perfusión. Sin embargo, la edematización frecuente de las asas tras la HIPEC hace que la sensación de seguridad en las anastomosis sea menor, por lo que muchos grupos las realizan antes de la HIPEC, sin que se haya visto mayor (o menor) riesgo de fistula o de recurrencia anastomótica (68).



Fotografía 1: Técnica abierta

La principal ventaja que presenta esta técnica es la homogeneidad en la distribución del calor y el fármaco gracias a la manipulación del fluido por parte del cirujano (40,69)

Sus desventajas teóricas son:

- La mayor dispersión del calor debido a la exposición de la temperatura ambiental. Necesidad de temperaturas de entrada del fluido más elevadas para contrarrestar las pérdidas por la exposición a la temperatura ambiental.
- Mayor riesgo de lesiones viscerales secundarias a la necesidad de una temperatura de entrada más alta.
- Ausencia de presión intraabdominal que favorezca la penetración del fármaco.
- Emisión de vapores citotóxicos. Pese a que hay estudios que confirman su seguridad, hay que seguir un protocolo específico para evitar el más mínimo riesgo del personal quirúrgico expuesto.(70)

TÉCNICA CERRADA

Tras finalizar la CR se procede a la colocación de los catéteres de entrada y salida y al cierre temporal y hermético de la incisión a nivel cutáneo, para que la fascia y el TCS se bañen también en la perfusión. Se conectan los catéteres a la máquina de perfusión y se inicia la misma de igual forma que en la abierta, y con los mismos controles de temperatura.



Fotografía 2: Técnica cerrada

La principal ventaja teórica de esta técnica es la facilidad para alcanzar rápidamente y mantener la hipertermia, debido a las pérdidas mínimas del calor al encontrarse el abdomen cerrado. Además, al trabajar con presión positiva aumenta la penetración del fármaco en los tejidos (71), aunque la hiperpresión abdominal puede provocar alteraciones hemodinámicas y aumento de resistencia en la vía aérea. Otra ventaja teórica que presenta es la mínima exposición del personal de quirófano a la solución citostática (40).

Las anastomosis pueden realizarse antes o después de la perfusión, igual que en la técnica abierta. Algún grupo realiza el cierre definitivo de la pared abdominal antes de la perfusión, de forma que una vez acabada la misma se termina el procedimiento, pero en este caso no se baña el plano fascial ni subcutáneo y pueden presentarse problemas en la recogida del fluido, por lo que no parece recomendable.

Son más frecuentes los problemas de disfunción del circuito al no tener acceso directo para solucionar cualquier obstrucción o colapso de los catéteres. Otra

desventaja es la ausencia de parámetros objetivos para el control del llenado de la cavidad abdominal. Pero sin duda la principal desventaja de esta técnica es la distribución heterogénea del calor y del fármaco (40,69,72).

VARIANTES TÉCNICAS

Para intentar aprovechar las ventajas de una y otra técnica y minimizar sus limitaciones, se han ideado diversas maniobras, modificaciones y dispositivos que se describen a continuación:

1. En la técnica cerrada, la maniobra más sencilla consiste en agitar la pared abdominal desde el exterior para intentar una distribución más homogénea del calor y de la solución citostática.
2. TÉCNICA SEMICERRADA (O SEMIABIERTA): es una modificación con el fin de combinar las ventajas de ambas técnicas (abierta y cerrada). Se coloca una lámina plástica fijada al retractor de la pared abdominal en la que se introduce herméticamente, evitando pérdidas de calor, un dispositivo similar al “puerto único” que permite la introducción de un brazo para la manipulación visceral y distribución homogénea de la solución. Al no tratarse de una técnica cerrada pura no consigue las ventajas físicas y farmacocinéticas de la técnica cerrada. Es una técnica poco empleada.



Fotografía 3: Técnica semicerrada

3. TÉCNICA DEL ABDOMEN EXPANDIDO (PERITONEAL CAVITY EXPANDER): La primera descripción de esta técnica fue realizada por Fujimura (73). El sistema intenta incrementar la distribución del calor y del fármaco de la solución de perfusión usando un dispositivo expensor de la pared abdominal. Este dispositivo es un cilindro transparente que contiene los catéteres de entrada y salida para aplicar la quimioterapia intraperitoneal. Cuando el abdomen está lleno, puede acomodar el intestino delgado, permitiendo que quede sumergido y sea manipulado manualmente en la solución de perfusión.

La ventaja de esta técnica es una distribución uniforme mayor en comparación con la técnica cerrada al aumentar de manera temporal el volumen de la cavidad peritoneal. La principal desventaja es la exposición del personal de quirófano a los agentes citotóxicos además de la necesidad de un equipo complejo que necesita de gran experiencia para manipularlo y no permite tratar la herida de un modo óptimo. Solo ha sido utilizada por grupos japoneses para la prevención de carcinomatosis de origen gástrico.



Fotografía 4: Técnica del abdomen expandido

4. PRS- Combat: La última innovación, recientemente diseñada en España, consiste en la agitación de la perfusión intraperitoneal mediante un sistema de

infusión paralelo de CO₂, que agita la solución intraabdominal del quimioterápico facilitando su distribución homogénea.

Una vez realizada la citorreducción el quimioterápico se administra con el abdomen cerrado, ya sea de manera temporal o definitiva. Tras la citorreducción se colocan dos drenajes y un sistema de administración de CO₂. Se cierra el abdomen y se administra el quimioterápico a través de los drenajes gracias a una máquina de perfusión con los parámetros fijados previamente. El sistema de CO₂ homogeneiza la distribución del quimioterápico. Finalizado el tiempo de administración del quimioterápico se retiran los drenajes y si no se ha realizado el cierre definitivo es aquí cuando es llevado a cabo.



Fotografía 5: Técnica cerrada con sistema de CO₂

Como ya hemos señalado, no hay suficiente evidencia en la literatura para establecer la superioridad de una técnica sobre otra. En la actualidad, cada grupo mejora y

adapta su técnica (abierta o cerrada) según preferencias personales y circunstancias locales (74).

Hay otras modalidades de administración de QT intraperitoneal, no hipertérmica ni de forma intraoperatoria, sino en el postoperatorio inmediato (denominada EPIC, *Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy*) o en forma de ciclos intraperitoneales semejantes a la QT sistémica (esta por vía IV). La EPIC, muy usada en los primeros tiempos en combinación con la HIPEC o como sistema único de administración, está en desuso. Se utilizaba los cinco primeros días tras la cirugía mediante un catéter Tenckhoff situado en la zona de mayor riesgo de recurrencia y con drenajes aspirativos en la pelvis y en los dos hemidiafragmas. El agente quimioterapéutico se mantenía varias horas en la cavidad antes de retirarlo para aumentar el tiempo de exposición en los tejidos. Prácticamente no se utiliza ya, debido a que su eficacia oncológica no está demostrada y puede aumentar las complicaciones. (75,76).(77)

MANEJO ANESTÉSICO/UCI

La cirugía de la carcinomatosis peritoneal se puede dividir en diferentes fases también desde el punto de vista anestésico. Estas son: fase de preparación anestésica, fase de citorreducción, fase de HIPEC, fase post-HIPEC y fase postoperatoria. La duración media de la cirugía puede variar entre 6 y 12 horas.

FASE DE PREPARACIÓN ANESTÉSICA

Su duración es muy variable y se estima en una media de 1,5 horas hasta el inicio de la cirugía (78).

Durante esta fase se procede a monitorización e inducción anestésica. En ella se realiza una preparación y monitorización exhaustiva del paciente. En los estudios publicados se registra un 80% del uso de analgesia epidural mediante la colocación de un catéter torácico, que ha demostrado un mejor control analgésico y es una práctica segura en pacientes con carcinomatosis peritoneal (79-81). Seguidamente se canalizan vías venosas periféricas y centrales y se procede a la intubación

oro-traqueal y conexión al respirador. Se canaliza la arteria radial para monitorización arterial invasiva. Un 70% de los centros usa algún tipo de monitorización hemodinámica (Vigileo o PICCO) para guiar la reposición de la volemia o el uso de drogas vasoactivas. El grado de profundidad anestésica se mide con el índice bispectral (BIS). Se monitorizan también la temperatura esofágica (para calentar o enfriar los fluidos en las distintas fases según la temperatura central) y vesical (control de la temperatura intraabdominal), así como electrocardiograma, pulsioximetría, y diuresis horaria. Se colocan sistemas de calentamiento (manta de convección térmica) para evitar la hipotermia durante la fase de CR.

FASE DE CITORREDUCCIÓN

Se trata de la fase más larga y en ella se realizan las resecciones viscerales, peritonectomías, anastomosis, enterorrafias y electrofulguración de implantes peritoneales. La duración es muy variable dependiendo del tipo de resecciones viscerales y peritonectomías que haya que realizar, pudiendo alcanzar una duración media de 7 horas (78).

En esta fase se producen las mayores alteraciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas como consecuencia de las resecciones y el drenaje de la ascitis que presentan algunos pacientes debido a la enfermedad. El objetivo de esta fase es mantener la homeostasis y reponer la volemia. Un 70% de los centros basan la reposición de la volemia en la Terapia Guiada por Objetivos Hemodinámicos (TGOH) usando algún tipo de monitorización mínimamente invasiva. El registro de la variación del volumen sistólico permite conocer el estado de la volemia del paciente y su capacidad de respuesta a la carga de volumen o a la administración de drogas vasoactivas. La TGOH permite ajustar en cada paciente el uso de estas drogas (que ha disminuido desde el 40% de los estudios iniciales hasta el 20% en la actualidad) y la cantidad de fluidoterapia, evitando la sobrehidratación que habitualmente conllevan las pautas fijas. También se ha reducido significativamente la tasa de transfusión intraoperatoria, que ha pasado de un 50% a un 15%.

Una encuesta sobre el manejo intraoperatorio de 29 centros europeos de HIPEC (13), registra pautas de reposición de volumen entre 10-15 ml/Kg/h. El tipo de fluidoterapia en todos los estudios se basa en distintas proporciones de cristaloides y

coloides y en un uso sistemático o a demanda de albúmina. Son publicaciones anteriores a la restricción del uso del Hidroxietilalmidón. Por ello, protocolos actuales de fluidoterapia están adaptados a la restricción de coloides sintéticos incrementándose el uso de albúmina humana.

La sueroterapia caliente y las mantas de convección térmica son otro de los pilares de esta fase para ayudar al mantenimiento de la homeostasis térmica.

FASE DE HIPEC

La duración de esta fase depende del esquema de quimioterapia utilizado y varía de 30 a 90 minutos.

En esta fase se perfunde el citostático en una solución a una temperatura variable de entre 41-43°C mediante una bomba de perfusión.

La temperatura media esofágica alcanzada es de 37,7°C, y no debe superar los 38,5°C (81). Las medidas generales de calentamiento del paciente que se utilizaban en la fase anterior se interrumpen aquí, y la tendencia a la hipertermia se contrarresta con la utilización sueros fríos endovenosos.

Encontramos en esta fase un estado hiperdinámico caracterizado por la disminución de las resistencias vasculares periféricas y el incremento de la frecuencia cardiaca para mantener el gasto cardiaco. No siempre este estado es significativo y en muchos estudios que utilizan una TGOH ni siquiera se producen (78), debido al ajuste individualizado de la volemia.

Cuando el disolvente utilizado para la solución es Dextrosa al 5% (Oxaliplatino), se producirá una hiperglicemia por absorción del líquido peritoneal, con un aumento de la glicolisis y un incremento secundario de lactatos. Se observa en los diversos estudios una acidosis metabólica, con valores medios de pH de 7.27 y lactatos de 0,8 a 4,4, cifras lejos del umbral terapéutico de actuación (82). Además, se producirá una hiponatremia dilucional y por pérdidas peritoneales de sodio.

Además la función renal puede verse comprometida, ya que a la pérdida de líquidos e hipotensión propias de cualquier intervención quirúrgica se añaden lo prolongado del procedimiento, la utilización de agentes quimioterápicos con potencial de nefrotoxicidad y el propio estado hiperdinámico con inflamación sistémica. La optimización de estos factores puede prevenir el daño renal (83). La incidencia actual de insuficiencia renal secundaria al uso de oxaliplatino es de 0 a 5%, menor que en los primeros estudios, por el ajuste del tiempo y las dosis de perfusión. En general, se han abandonado las medidas de “*protección renal*” que con escasa evidencia, se aplicaban inicialmente. Estas medidas consistían en la administración profiláctica de furosemina, de dopamina y la poliuria de 200-300 ml/h.

La alteración de la coagulación que se produce en los pacientes con CR + HIPEC todavía no se comprende bien (84). Se asume que es multifactorial, en relación con el sangrado intraoperatorio, el consumo de factores de la coagulación y su hemodilución, la exposición del paciente a hipertermia, la acidosis metabólica y la hipocalcemia (40% de los pacientes requieren suplementos de calcio) (85).

La hipomagnesemia es una complicación frecuente de la terapia sistémica con cisplatino, particularmente después de la administración repetida (86). El cisplatino altera la manipulación tubular renal de magnesio, lo que da lugar a hipomagnesemia prolongada que puede producir alteraciones en la permeabilidad de las membranas celulares.

Debido a que la HIPEC puede ir acompañada de grandes pérdidas de fluidos, sangre y producir cambios en los electrolitos y la coagulación. Es necesario realizar análisis sanguíneos seriados intraoperatorios para monitorizar los niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, creatinina, sodio, potasio, pH y ácido láctico (87).

FASE POST-HIPEC

En esta fase el paciente recupera su normotermia y se realizan las anastomosis si no se han realizado antes de la HIPEC. Es posible que debamos reiniciar las medidas de calentamiento para mantener la normotermia.

En este momento los requerimientos de fluidoterapia son menores que en la fase de citorreducción y en general se considera adecuado un ritmo de 8–10 ml/Kg/h. La necesidad de transfusión va a estar influida no sólo por las pérdidas hemáticas sino también por la hemodilución. En algunos casos puede necesitarse perfusiones de insulina sobre todo en pacientes diabéticos.

Pueden producirse alteraciones transitorias de la coagulación durante las primeras 24-72 horas que no suelen requerir tratamiento.

Los pacientes pueden ser extubados en el quirófano al finalizar la cirugía. Esto va a depender del uso de intraoperatorio de analgesia epidural con la consiguiente disminución del uso de opioides y de la ausencia de complicaciones intraoperatorias. Se registran tasas de extubación en el quirófano de un 40% en los estudios iniciales (88), y de casi un 100% en las series actuales.

FASE POSTOPERATORIA INMEDIATA

Se caracteriza por un estado inflamatorio producido por la agresión quirúrgica más la HIPEC, que puede llevar a importantes pérdidas de fluidos. Ello implica pérdidas de 4-5 litros/día, de los cuales un 40% será a través de los drenajes abdominales (89). Se describen balances positivos en el primer día postoperatorio de 10-15 l. Quizás el uso más generalizado de la TGOH (90), pueda evitar la sobrehidratación de algunos pacientes, al individualizar la fluidoterapia.

Las complicaciones durante la estancia en UCI/REA de estos pacientes en el postoperatorio inmediato han disminuido en los últimos años 22 (91). Las complicaciones médicas inmediatas más frecuentes son las pulmonares (92,93) con una incidencia del 15-18%. Entre ellas está el derrame pleural (94), sobre todo cuando se realiza peritonectomía o resección diafragmática, que suele requerir drenaje torácico.

La estancia media de estos pacientes en UCI también se ha reducido, pasando de 4-5 días en los estudios iniciales a 1- 2 días en la actualidad.

La toxicidad hematológica (neutropenia y trombopenia) así como renal puede aparecer en esta fase. Esta toxicidad también ha disminuido desde los primeros estudios (95).

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Los procedimientos de CR + HIPEC conllevan un riesgo considerable de morbi-mortalidad, similar al de cualquier cirugía mayor abdominal oncológica (96). En la reciente revisión holandesa (966 pacientes), la tasa de complicaciones mayores fue del 31%, con un 3% de mortalidad (92). En el registro francés (1290 pacientes intervenidos en 25 centros), la tasa de complicaciones graves fue del 34%, con una mortalidad del 4% (97). En la revisión sistemática efectuada por Chua et al (98) se recoge una morbilidad mayor del 28,8%, una tasa de reintervenciones del 11,2% y una mortalidad del 2,9% en 2787 pacientes, siendo las instituciones ya establecidas las que mejores resultados obtienen. Múltiples estudios confirman la existencia de una curva de aprendizaje sustancial hasta obtener unas tasas aceptables de morbi-mortalidad y de CR completa, lo que se traduce en un aumento de la supervivencia, enfatizando la necesidad de que estos procedimientos se realicen en centros experimentados (99-103)

Los principales factores de riesgo para la aparición de complicaciones son la extensión de la cirugía realizada, que depende de la extensión de la CP, y la situación basal del paciente (edad, comorbilidad, situación funcional, cirugías previas) (98-100,102,104-106).

Las complicaciones más frecuentes son la hemorragia, la infección de herida, la sepsis, los abscesos, las dehiscencias anastomóticas, las perforaciones intestinales, el íleo, la insuficiencia renal, los episodios tromboembólicos, el derrame pleural y la toxicidad hematológica de la QT (98,99). Las lesiones intestinales inadvertidas son una causa mayor de morbilidad postoperatoria, más frecuentes cuando se requieren adhesiolisis extensas por cirugías previas.

La calidad de vida empeora inmediatamente tras la CR + HIPEC, aunque a los 6-12 meses alcanza niveles superiores a los preoperatorios (106,107).

Dada la imprecisión e inconsistencia en la comunicación de complicaciones quirúrgicas, infraestimadas de forma habitual, es imprescindible disponer de un sistema fiable de recogida de las mismas y aplicar un sistema de graduación con el objetivo de que las series sean realmente comparables. Aunque en el 5th Biannual Peritoneal Surface Oncology Workshop celebrado en Milan en 2006 se propuso la utilización del sistema CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) para clasificar las complicaciones, el sistema propuesto por Dindo & Clavien tiende a imponerse en el ámbito quirúrgico. La clasificación CTCAE tiene una larga tradición en la comunicación de efectos adversos y tóxicos en estudios sobre medicamentos, incluye 310 tipos específicos de complicaciones y 5 grados de severidad. Por el contrario, la clasificación de Dindo & Clavien está específicamente diseñada para las complicaciones quirúrgicas y se basa en las consecuencias terapéuticas de las mismas. De esta forma elimina las interpretaciones subjetivas de los acontecimientos adversos, y los sesgos derivados de las diferentes definiciones de cada complicación.

Define como complicación quirúrgica como cualquier desviación del curso postoperatorio ideal. Se clasifican según el tratamiento que precisen (108), según aparece en la tabla:

GRADO	DEFINICIÓN
I	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye úlceras por decúbito.
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones grado I. También están incluidas las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
III	Requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	No requieren anestesia general
IIIb	Sí requieren anestesia general

GRADO	DEFINICIÓN
IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo de cuidados intensivos (incluidas complicaciones del sistema nervioso central)
IVa	Disfunción de un único órgano
IVb	Disfunción multiorgánica
V	Defunción del paciente

Tabla 2: Clasificación Clavien- Dindo

SUPERVIVENCIA

En el Pseudomixoma Peritoneal no existen ECAs sobre el impacto de la CR + HIPEC. Sin embargo, el volumen de información retrospectiva es tan abundante a favor de esta modalidad de tratamiento, con resultados nunca obtenidos previamente con el tratamiento estándar (debulking a demanda \pm QT sistémica, con SG a 5 y 10 años del 50% y 20-30% en el mejor de los casos como es la serie de Gough et al (109)), que en la actualidad se considera el tratamiento de elección. En la revisión multiinstitucional de Chua sobre 2.298 pacientes, las medianas de supervivencia y de SLP fueron de 16,3 y 8,2 años, con una SG 10a del 63%. La supervivencia estaba fuertemente relacionada con el CCS, con SG a 10 años de 69-75% en CCS 0-1, frente a un 7% en CCS 2-3, y con el tipo histológico, con SG 10a del 63-70% en los de bajo grado por un 49% en los de alto grado (110)

Los estudios en relación al mesotelioma peritoneal describen medianas de supervivencia de 8,7-26,7 meses con QT sistémica contemporánea (pemetrexed + platino). Con CR + HIPEC esta cifra se eleva a 53 meses, con SG a 3 y 5 años de 60% y 47% como describe Yan (111). En el metaanálisis más reciente (1047 pacientes de 20 estudios) se registra una cifra de CR completa del 67% (rango 43-93%) con SG a 3 y 5 años del 59% y 42% (112). Los principales factores pronósticos para la SG tras CR + HIPEC incluyen el tipo histológico, el índice proliferativo, el

estado ganglionar, el PCI, el CA 125, la radicalidad de la CR (CCS), y la morbilidad mayor postoperatoria.

En la CP de CCR, el tratamiento mediante CR + HIPEC en los pacientes con enfermedad limitada tras CR completa consigue una mediana de SG que oscila entre 22 y 63 meses, con SG a 5 años del 45%. La SG en los pacientes en los que no se consigue una CR completa es similar a la obtenida con tratamiento sistémico, y varía entre 6 y 18 meses (13). Por lo tanto, la CR completa (residuo tumoral menor de 1 mm tras la CR), es condición indispensable para la administración de HIPEC con intención curativa. El PCI es el otro factor pronóstico fundamental. Los datos del registro francés muestran una mediana de SG de 18 meses para pacientes con $PCI \geq 20$ (113), por lo que, en general, se considera contraindicada la CR + HIPEC cuando el PCI supera esa cifra.

En la CP de Cáncer de Ovario, aunque hay evidencia máxima sobre el beneficio en SG de la QT intraperitoneal en forma de ciclos postoperatorios (114), la utilización de la HIPEC tras una CR completa no tiene un soporte científico suficiente todavía, aunque hay múltiples series, pequeños estudios comparativos, varias revisiones sistemáticas e incluso, recientemente un ECA que sugieren un gran potencial para la HIPEC. Se ha utilizado en todos los escenarios de tratamiento del cáncer de ovario: como tratamiento de entrada (tratamiento primario), tras neoadyuvancia (tratamiento de intervalo), tras CR incompletas (persistencias), tras recidivas (tratamiento secundario) o como consolidación (2nd look tras tratamiento previo radical) (115). La heterogeneidad de los resultados comunicados en cáncer de ovario, tanto con tratamiento convencional (CR completa + QT sistémica) como con CR + HIPEC, requiere la realización de ECAs (hay varios en marcha) que confirmen su beneficio definitivamente

El beneficio de la CR + HIPEC en la CP gástrica sigue siendo controvertida. La experiencia multiinstitucional publicada por Glehen et al (116), sobre 159 pacientes, registra una mediana de SG de 9,2 meses y una SG a 5 años del 13%. A pesar de conseguir CR completas, ningún paciente sobrevivió a los 6 meses con $PCI > 19$, y

ninguno a los 3 años con PCI >12, por lo que en la actualidad se reserva el tratamiento multimodal para aquellos pacientes con enfermedad peritoneal muy limitada, incluyendo los pacientes con citología positiva sin enfermedad peritoneal macroscópica, que actualmente se catalogan como estadios IV (metastásicos). Por otra parte el meta-análisis de varios ECAs asiáticos que han estudiado la adición de HIPEC a la cirugía convencional del cáncer gástrico en casos de alto riesgo de recidiva peritoneal, demuestra que la HIPEC reduce la recidiva peritoneal en estos casos, aumentando la SG (117,118).

PERSPECTIVAS FUTURAS

En la actualidad hay una movilización científica impresionante, con múltiples ECAs en marcha para aclarar el beneficio real de la HIPEC en las indicaciones más controvertidas.

En PMP o Mesotelioma es prácticamente imposible la realización de ECAs dada la mínima incidencia de ambas enfermedades y el valor demostrado del tratamiento multimodal

Sin embargo en CP de CCR cabe destacar los siguientes ECAs:

- El ECA multicéntrico francés PRODIGE-7 (NCT00769405) está comparando la CR completa +/- HIPEC, con el objetivo de mejorar la mediana de SG de 30 a 48 meses con la HIPEC. Abierto en febrero de 2008, ha completado el reclutamiento en diciembre de 2013 (270 pacientes aleatorizados), aunque todavía no se han comunicado resultados definitivos (solo análisis intermedios de morbilidad).
- El ECA multicéntrico francés PRODIGE-15 (Prophylochip, NCT01226394) pretende analizar el papel de la HIPEC en la profilaxis de la CP de CCR en pacientes de alto riesgo de desarrollarla. Abierto en abril 2010, también ha terminado el reclutamiento (160 pacientes) en 2016. Su objetivo principal el aumentar la SLE a 3 años del 40% (grupo control) al 65% mediante cirugía de 2nd look + HIPEC tras completar la QT adyuvante en el grupo de estudio.

- ECA holandés COLOPEC (NCT02231086), con el mismo objetivo que el PRODIGE-15 aunque con criterios de inclusión distintos (básicamente porque incluye los pT4) y la realización de la HIPEC en el grupo estudio en el menor periodo posible tras la resección del tumor primario, y antes de la QT adyuvante. El objetivo es aumentar la supervivencia libre de progresión peritoneal a los 18 meses (con laparoscopia si no hay evidencia de enfermedad). Abierto en abril 2015, actualmente reclutando casos con un objetivo de aleatorizar 176 pacientes.
- ECA español HIPEC-T4, que pretende demostrar que la cirugía citorreductora asociada con HIPEC en ausencia de carcinomatosis en el cáncer colorrectal, reduce las tasas de recurrencia y aumenta la supervivencia del paciente sin mayores riesgos que la cirugía tradicional. Se trata de un ECA multicéntrico para evaluar el efecto adyuvante de la HIPEC con mitomicina C asociada a la cirugía, frente a la cirugía sola para el carcinoma colorrectal localmente avanzado (T4, Nx, M0). La población a estudio es de 200 pacientes, divididos en dos grupos, experimental y control, aleatorizados con un sistema informático. En el grupo experimental, el tratamiento incluye la cirugía de citorreducción, la cirugía de órganos diana y el uso de HIPEC, en comparación con la cirugía de reducción y la cirugía de los órganos diana en el grupo de control. Como variable principal, el control locorregional (LC) y la tasa de control de la enfermedad locorregional (LC%) a los 12 meses y 3 años. Las variables secundarias serán: morbilidad peri y postoperatoria (clasificación CTCAE), y la mortalidad perioperatoria, a los 30 y 90 días posteriores a la intervención. La supervivencia global (OS) en meses, y la tasa de supervivencia (% OS 12 meses, 3 años). El periodo libre de enfermedad (DFS), y la tasa de supervivencia libre de enfermedad (DFS% a los 12 m, 3 años). Como variables de seguridad, incidencia y gravedad de los eventos adversos (EA). Actualmente en fase de reclutamiento.

En la CP de cáncer de ovario hay al menos 8 ECAs investigando el beneficio de la HIPEC. En tratamiento primario o de intervalo (tras neoadyuvancia) tenemos un importante estudio holandés (280 pacientes, NCT00426257), otro italiano (94 pacientes, NCT01628380), y otro español (126 pacientes, NCT02328716). El mayor estudio en curso (444 pacientes) es el estudio francés CHIPOR (NCT01376752), que está evaluando la eficacia de la HIPEC en las recurrencias. Otros dos ECAs, uno italiano (158 pacientes, NCT01539785), y otro estadounidense (98 pacientes, NCT01767675) también investigan la HIPEC en recurrencias. Un estudio coreano (170 pacientes, NCT01091636) incluye pacientes tanto para tratamiento primario como en recidivas. Por último, un estudio estadounidense (48 pacientes, NCT02124421) está comparando la eficacia de la CR + HIPEC + QT IV con la de la CR + QT intraperitoneal e IV postoperatoria como tratamiento primario

En CP de cáncer gástrico tenemos al menos dos ECAs en pleno desarrollo:

- ECA multicéntrico francés con participación española GASTRICHIP (NCT01882933), que investiga la utilización de HIPEC en pacientes cT3-4 y/o N+ y/o citología positiva, pero sin CP establecida. Su objetivo es reclutar 322 pacientes (dese mayo 2013) para aumentar la SG a 5 años del 30 al 45%
- ECA multicéntrico alemán GASTRIPEC (NCT02158988), que evalúa el papel de la HIPEC después de una CR máxima en CP sincrónica. Su objetivo es mejorar la SG a 2'5 años. Abierto en marzo 2014, actualmente reclutando casos con un objetivo de aleatorizar 180 pacientes.

No existe ningún ensayo clínico que compare ambas técnicas de perfusión y permita definir las ventajas reales y las indicaciones de cada técnica de perfusión.

ENSAYO CLÍNICO DE NO INFERIORIDAD

Los ECA de no inferioridad se emplean para demostrar que un nuevo tratamiento tiene al menos igual eficacia que el tratamiento estándar y presenta un mejor perfil de costos, seguridad, disponibilidad, facilidad de administración u otras ventajas. Los ECA de superioridad tienen como objetivo determinar si una intervención es superior a otra.

La hipótesis nula (H_0) sostiene que no hay diferencias entre los tratamientos. Se la puede rechazar de forma concluyente si se detectan diferencias que tiene baja probabilidad de haber ocurrido por azar (estadísticamente significativas $p < 0,05$) pero nunca se podrá decir que la H_0 se ha demostrado que sea cierta porque no pudieron documentarse estas diferencias. La falta de significación estadística sólo demuestra que no hay datos suficientes como para hacer inferencias o bien que las diferencias halladas tiene una probabilidad de haber sido por azar mayor a nuestro umbral de aceptación (5%).

En este tipo de estudios se aparece el concepto de diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) que es definida mediante criterios prácticos no relacionados con la estadística sino con el efecto que tendrá esa diferencia en la salud de los pacientes.

Los ECA de no inferioridad valoran la igualdad de los dos tratamientos en base a este margen de DMCI también llamado “delta” (Δ) y que se fija a priori durante el diseño de la investigación. Éste es el límite a partir del cual una diferencia tendrá importancia desde el punto de vista práctico o clínico. El objetivo de estos ECA es demostrar que la diferencia entre el nuevo tratamiento y el convencional estará dentro de este margen. Se calculará un intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre ambos grupos y se demostrará la no inferioridad si el límite inferior está por encima del margen “delta”.

HIPÓTESIS

La técnica cerrada ofrece ventajas en los parámetros hemodinámicos, temperatura y complicaciones con respecto a la técnica abierta en pacientes intervenidos de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal.

OBJETIVO

El objetivo primario del estudio es comparar si existen alteraciones clínicamente relevantes entre la técnica abierta y la técnica cerrada en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal

Los objetivos secundarios son el análisis de las alteraciones hemodinámicas intra y postoperatorias entre las técnicas abierta y cerrada de quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica.

El estudio analítico de la distribución de las temperaturas intraoperatorias entre ambas técnicas.

Análisis de las complicaciones postoperatorias según el tipo de técnica de administración de la quimioterapia hipertérmica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se pretende realizar un estudio de no-inferioridad entre dos grupos de pacientes, unos tratados con técnica abierta y otros con cerrada en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal intervenidos mediante cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

Los puntos principales a analizar son variables hemodinámicas perioperatorias, temperaturas intraoperatorias y complicaciones postoperatorias.

Los pacientes han sido evaluados preoperatoriamente prestando especial interés a sus antecedentes personales. Las características de cada paciente que han sido evaluadas se resumen en la tabla 7 y son: edad, sexo, ASA, ECOG, presencia de factores de riesgo cardiovascular como HTA y DM, presencia de cardiopatía, alteraciones pulmonares (EPOC) y presencia de insuficiencia renal. Así como el grado de complejidad quirúrgico previa a la citorreducción medido mediante el riesgo Prior Surgical Score y el índice de masa corporal (IMC).

La cirugía realizada ha sido una citorreducción completa, incluyendo peritonectomías descritas por Sugarbaker seguido de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). (119)

Los pacientes fueron intervenidos entre el periodo comprendido de Marzo de 2015 a Septiembre de 2015 en la Unidad de Carcinomatosis Peritoneal del Hospital de Fuenlabrada. El equipo quirúrgico está formado por cuatro cirujanos, cuatro anestelistas y seis enfermeras especializados en esta enfermedad. El protocolo de estudio fue aceptado por el Comité Ético.

El tiempo mínimo de seguimiento de estos pacientes ha sido de 18 meses.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Consideramos que en el grupo control, la prevalencia de las complicaciones postquirúrgicas está en torno al 50%, y que una diferencia de proporciones inferior al 15% no se considera clínicamente significativa. Si consideramos un error tipo I con $\alpha=0.025$ (unilateral) y una potencia $(1-\beta)$ de 0.58 precisaríamos una muestra de 10 pacientes en cada grupo para detectar no-inferioridad.

ALEATORIZACIÓN

La aleatorización de los pacientes a cada uno de los dos brazos de tratamiento, se ha realizado por medio de un proceso pseudoaleatorio, por bloques de cuatro pacientes.

Tras la asignación de los tratamientos, el procedimiento para la selección de pacientes es por medio de la apertura de sobres opacos de forma que se asigna el tratamiento de forma aleatoria en el momento de inclusión en lista de espera tras la obtención del consentimiento informado.

Para la asignación de los tratamientos se ha utilizado el procedimiento PLAN del software SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con tumores primarios de colon con:
 - a. afectación de serosa
 - b. afectación de órganos adyacentes
 - c. citología peritoneal positiva
 - d. tumores perforados
 - e. afectación ovárica
 - f. enfermedad peritoneal limitada o de pequeño volumen
2. Pacientes con tumores recidivados, con afectación exclusivamente peritoneal. Se incluyen los pacientes en los que es posible una citorreducción completa o casi completa, independientemente de la extensión de la afectación peritoneal.
3. Pacientes con ascitis maligna sintomática.
4. Diagnóstico de malignidad mediante biopsia preoperatoria o intraoperatoria.
5. Consentimiento informado específico
6. Edad mayor de 18 años.

7. Función cardiopulmonar adecuada, excluyendo pacientes con IAM en los seis meses previos.
8. Función hepática adecuada, con GOT < 45 UI/l y bilirrubina total < 1.3 mg/dl.
9. Función renal conservada, con niveles normales de urea y creatinina.
10. Leucocitos > 4000 /mm³ y plaquetas > 150000.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Evidencia de enfermedad metastásica a distancia.
3. Quimioterapia sistémica previa o radioterapia abdominal menos de un mes antes del tratamiento.
4. Pacientes con otro tumor sincrónico, independientemente de la localización.
5. Pacientes con “performance status” PS de 3 o 4.
6. Pacientes con enfermedades psiquiátricas o incapacitados para la firma del consentimiento informado.
7. Pacientes con enfermedad peritoneal masiva, irresecable.

La indicación de este tipo de tratamiento se contempla en un entorno de trabajo multidisciplinar. En el siguiente esquema se muestra el algoritmo de actuación ante pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal susceptibles de ser tratados

mediante el abordaje combinado: citorreducción + quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.

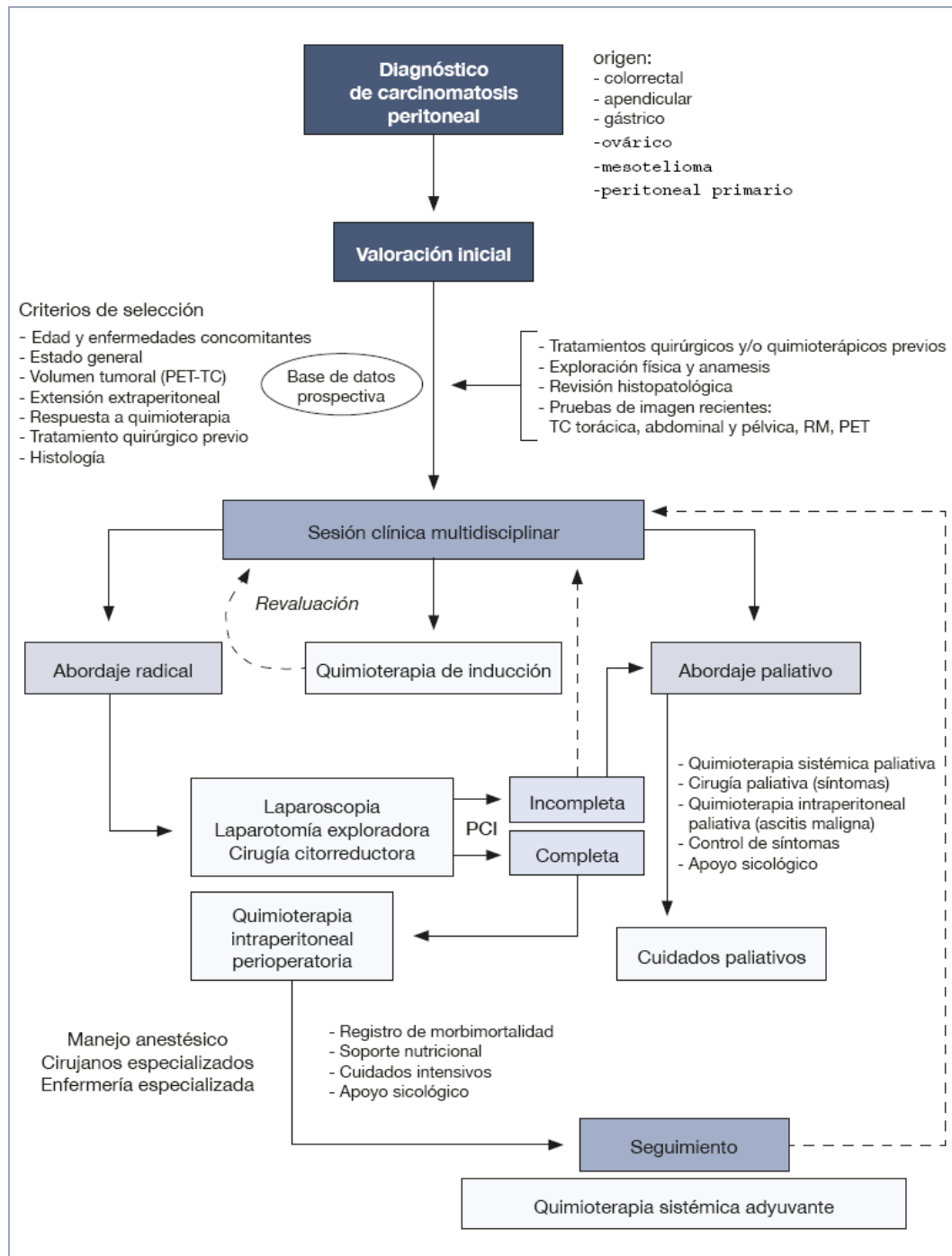


Tabla 3: Estado actual del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal. Citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.

Una vez intervenido el paciente las primeras 48 horas permaneció en la UCI y tras estabilidad clínica y hemodinámica pasaba a planta de hospitalización para continuar con el control postoperatorio.

DESCRIPCIÓN TÉCNICA CERRADA

La “Técnica cerrada” utiliza un diseño cerrado de circulación del agente citostático mediante Combat PRS® (Peritoneum Recirculation System, Galmaz Biotech, España, Madrid). Combina tres circuitos de recirculación en paralelo: dos para los fluidos y uno para el CO₂. Mantiene presiones dentro de los 12-15mmHg, un flujo de 2-2,4L/min y un rango de temperatura de 41-43°C. El CO₂ que recircula genera un flujo intraabdominal que facilita una distribución homogénea sobre la superficie peritoneal.

Esta técnica consiste en la administración de citostáticos dentro de la cavidad peritoneal, previo cierre de la pared abdominal, sea esta temporal (cierre sólo de piel) o definitiva (cierre del plano de aponeurosis y piel).

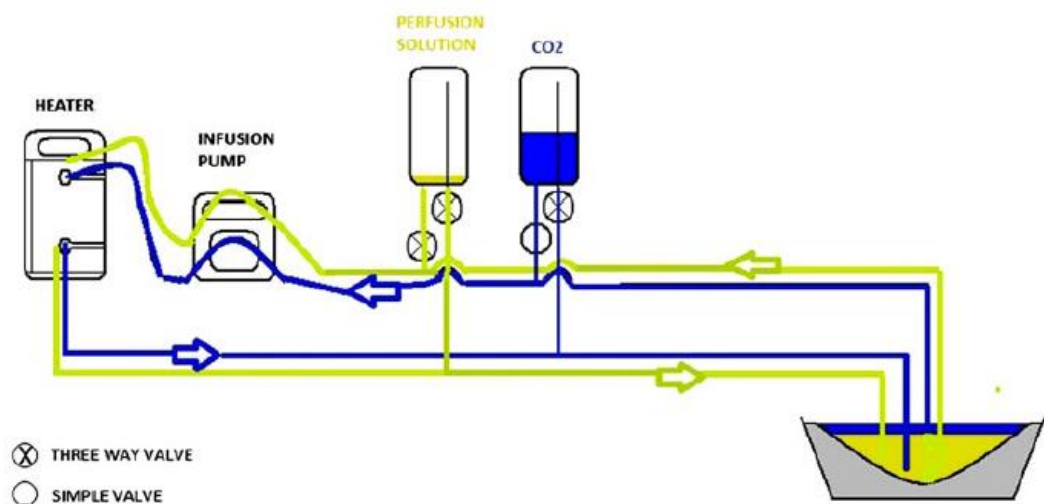


Figura 4: Sistema cerrado de perfusión y recirculación (PRS: Peritoneal Recirculation System): Dos bombas de flujo peristáltico (1200 ml/min C/U), panel de control (temperatura de entrada y la temperatura de salida de la solución de

perfusión), sistema para la perfusión del quimioterápico, recirculación de CO₂ y un intercambiador de gases.



Fotografía 6: Sistema de salida de CO₂, catéteres de infusión de quimioterapia y termómetro.



Fotografía 7: Visión lateral del sistema de la técnica cerrada. Sistema para recirculación de CO₂ y un intercambiador de gases (dispositivo cilíndrico transparente) permite controlar el llenado completo de la cavidad peritoneal de cada individuo (indicador volumétrico).



Fotografía 8: Visión superior de la técnica cerrada y drenajes



Fotografía 9: Visión general de la técnica cerrada

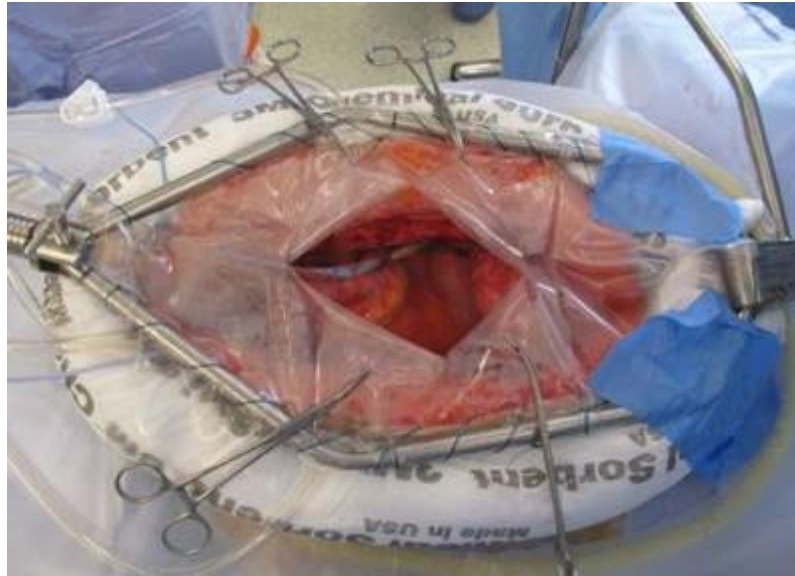
DESCRIPCIÓN TÉCNICA ABIERTA

La “Técnica abierta” realiza la administración de HIPEC con el abdomen abierto después de la citorreducción completa de la enfermedad tumoral peritoneal.

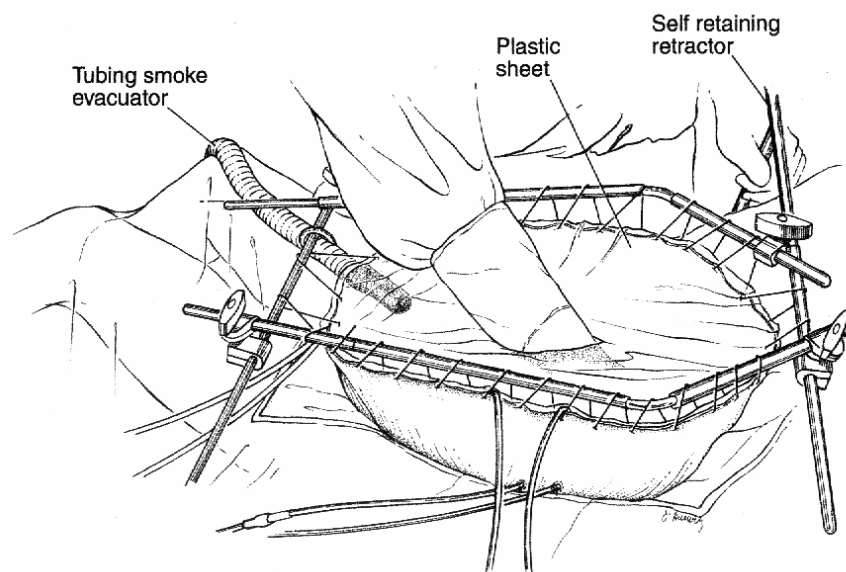
El material necesario para esta técnica es un separador Omni-Track, cuatro drenajes Blake nº 19, catéter de Tenckhoff, aspirador de humos, bolsa de plástico rígido estéril, sutura de Maxon Loop 1 para elevar la pared abdominal sobre el separador, seda 2/0 para fijar los drenajes y bolsa de cesárea.

Se coloca una hoja de plástico rígido estéril que es suturada sobre el retractor de Omni-Track y sobre la piel del paciente a nivel de la incisión abdominal. Esto eleva la pared abdominal creando un "Coliseo" para instilación de la perfusión peritoneal. Se administra la solución de perfusión con el quimioterápico a la temperatura definida y se intenta distribuir de manera homogénea por toda la cavidad abdominal, durante el tiempo de exposición previsto. Se realiza una incisión en el centro de la lámina para permitir que el cirujano pueda manipular las vísceras para evitar la formación de adherencias a las superficies peritoneales y distribuir la solución de perfusión por la cavidad.

Es necesaria la colocación de un extractor de humos para aspirar los vapores emitidos. Finalizado el tratamiento, se aspira la solución de perfusión y se realizan las suturas digestivas si no se han realizado antes de la administración del quimioterápico y se cierra la cavidad abdominal.



Fotografía 10: Visión superior de la técnica abierta



Fotografías 11 y 12: Visión lateral de la técnica abierta



El sistema de perfusión intraperitoneal integra dos bombas de infusión/aspirado, intercambiador de calor, sensores de temperatura y presión y un circuito específicamente diseñado y aprobado para la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Capaz de alcanzar un flujo de 1200 ml/min y una temperatura de la solución de quimioterapia en la cavidad abdominal de 42-43 °C.

El sistema de perfusión de la técnica abierta es el homologado por la marca Belmont® que se muestra en las siguientes fotografías.



Fotografía 13: Sistema de perfusión técnica abierta



Fotografía 14: Sistema de perfusión técnica cerrada

El quimioterápico utilizado fue oxaliplatino ajustando la dosis en función de su superficie corporal (mg/m^2)

Se utilizará solución de suero glucosado 5% según el protocolo de quimioterapia utilizado que se calentará en el circuito antes de iniciar la perfusión. La orden de quimioterapia se envía impresa y firmada por el cirujano al servicio de Farmacia. Una vez en quirófano, la quimioterapia se introduce directamente en el circuito para iniciar la perfusión. La duración de la quimioterapia intraperitoneal será de 30-90 minutos según protocolo.

Las condiciones del quirófano se modifican durante la administración del quimioterápico. En condiciones normales la renovación del aire es 15 veces / hora con una temperatura $21 - 23^{\circ}\text{C}$, humedad relativa del 40 % y velocidad del aire: $0,2 - 0,3 \text{ m/s}$. Durante la administración de la HIPEC estas condiciones se modifican a renovaciones de aire a 20 veces/hora, temperatura: $19 - 20^{\circ}\text{C}$ y mantener presión positiva (puertas cerradas).

VARIABLES DEL ESTUDIO

- ▶ Demográficas:
 - Edad, sexo, ASA, ECOG, HTA, DM, presencia de cardiopatía, Alteraciones pulmonares (EPOC), Prior Surgical Score e Índice de masa corporal (IMC)
- ▶ Quirúrgicas:
 - ICP, número de anastomosis, tipo de resección visceral, número de enterorrafias, tipo de peritonectomía, número y lugar de electroevaporación de implantes peritoneales, tiempo hasta alcanzar la temperatura, tiempo de montaje del dispositivo, tiempo total de la intervención, volumen de quimioterápico previsto, volumen de quimioterápico infundido, volumen de quimioterápico retirado y grado de citorreducción
- ▶ Temperaturas (10, 20, 30 + 60 y 90 min):
 - Esofágica, vesical, intraabdominal máxima y mínima, exterior de quirófano
- ▶ Hemodinámicas (preHIPEC, postHIPEC, 24, 48 y 72 horas):
 - Tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, frecuencia cardiaca, transfusión de hemoderivados, administración de noradrenalina, cantidad administrada de coloides y cristaloides
- ▶ Analíticas (preHIPEC, postHIPEC, 24, 48 y 72 horas):
 - Niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, INR, creatinina, sodio, potasio, pH, ácido láctico, magnesio, calcio
- ▶ Postoperatorias:
 - Días de estancia en UCI y en hospitalización y tipo de complicación

CLASIFICACIONES UTILIZADAS

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ASA

Este sistema de clasificación es el utilizado por la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.

GRADO	CARACTERÍSTICAS PACIENTE
I	Sano
II	Enfermedad sistémica moderada a leve sin limitaciones funcionales
III	Enfermedad sistémica moderada a grave, limitante pero no incapacitante
IV	Enfermedad sistémica grave incapacitante con amenaza para la vida
V	Moribundo que no espera que sobreviva 24 horas con cirugía o sin ella
VI	Muerte cerebral cuyos órganos se toman para transplante

Tabla 4: Clasificación ASA

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ECOG

Esta escala de clasificación fue diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer. La principal función de esta escala es la de objetivar la calidad de vida del paciente.

La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 y sus valores son:

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Paciente fallecido

Tabla 5: Clasificación ECOG

ESTUDIO ESTADÍSTICO:

La recogida de datos se hizo en una hoja de recogida de datos diseñada al efecto y se registraron en una base de datos relacional y normalizada diseñada en Access de Microsoft por el equipo investigador.

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra para conocer las características sociodemográficas de la misma y las características clínicas de los pacientes.

Las variables cualitativas se describieron con su distribución de frecuencias (número absoluto y porcentajes) y se compararon con la prueba X^2 de Pearson de tendencia lineal en variables ordinales o con la prueba no paramétrica exacta de Fisher cuando se incumplan sus criterios de aplicación (n° esperado en las celdas <5). Las variables cualitativas se representan con diagramas de barras.

Las variables cuantitativas se describieron con la media y la desviación estándar y se compararon con la prueba t de Student cuando los datos se distribuían según una distribución de probabilidad normal (campana de Gauss).

La normalidad de los datos se evaluó con las pruebas y gráficos de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Cuando las variables cuantitativas no seguían distribuciones normales de probabilidad se describieron con la mediana, los percentiles y el rango intercuartil (diferencia entre el percentil 75 y el percentil 25). En este caso además se compararon con la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para grupos independientes (que también fue utilizada para el análisis de la variable del grado de complicación quirúrgica). Cuando se estudiaron variables cuantitativas de más de dos categorías se analizaron con el estudio del análisis de la varianza (ANOVA). Se evaluaron los criterios de aplicación de la ANOVA y cuando no se cumplían sus criterios de aplicación por falta de homocedasticidad, escasez de muestra o no adecuación de la normalidad, las variables cuantitativas de más de dos categorías se compararon con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. En caso de comparación de más de dos muestras apareadas se usó la prueba de Friedman. Las variables cuantitativas se representan con gráficos de líneas.

El tiempo se describe con la media, mediana, percentiles y rango intercuartil. La comparación del tiempo se hizo con pruebas no paramétricas por no ajustarse a una distribución normal.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS v19.0.

Se ajustó un modelo de regresión logística para evaluar el efecto de las covariables representativas en la incidencia de complicaciones postquirúrgicas.

Los criterios de inclusión de las covariables fueron que fueran significativas en el análisis univariable o clínicamente muy importantes y $p < 0,2$ en el análisis univariable.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas con $p < 0,05$.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA SERIE

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La mediana de edad de los pacientes con la técnica abierta es de 54 años (rango 34 – 68 años) y en los pacientes con la técnica cerrada es de 69 años (rango 51 – 79). La distribución de hombres y mujeres fue igual en ambos grupos (5 hombres y 5 mujeres).

CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS

El riesgo anestésico medido según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) es ligeramente superior en el grupo de la técnica cerrada: 4 pacientes de la técnica abierta y 3 pacientes de la técnica cerrada pertenecen al grupo ASA II, 6 pacientes de la técnica abierta y 7 pacientes de la técnica cerrada pertenecen al grupo ASA III.

El índice de masa corporal (IMC) es similar en los dos grupos. El grupo de la técnica abierta presenta una mediana de 27,04 con un rango intercuartílico de 7,49. El grupo de la técnica cerrada presenta una mediana de 27,32 con una desviación estándar de 7,59.

COMORBILIDADES

La comorbilidad más frecuente en ambos grupos es la hipertensión arterial que predomina en el grupo de la técnica cerrada encontrándose en 6 pacientes (60%) y en 3 pacientes del grupo de la técnica abierta (30%). La segunda comorbilidad más frecuente en el grupo de la técnica cerrada fue la diabetes mellitus encontrándose en 2 pacientes (20%) frente a 1 paciente (10%) en la técnica abierta. La cardiopatía, tipo fibrilación auricular, es más frecuente en el grupo de la técnica abierta encontrándose en 2 pacientes (20%) frente a 1 paciente en el grupo de la técnica cerrada (10%). No

se han encontrado pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o pacientes con insuficiencia renal crónica.

CLASIFICACIONES ONCOLÓGICAS

La calidad de vida de los pacientes utilizando la clasificación para pacientes oncológicos del East Cooperative Oncology Group (ECOG) es igual en ambos grupos. La distribución es de 9 pacientes ECOG grado 0 y 1 paciente ECOG grado 1 en ambos grupos

La clasificación quirúrgica previa a la cirugía según el Prior Surgical Score es baja en 3 pacientes del grupo de la técnica abierta (30%) y 7 pacientes del grupo de la técnica cerrada (70%), moderado en 6 pacientes del grupo de la técnica abierta (60%) y 3 pacientes del grupo de la técnica cerrada (30%) y sólo alto en 1 paciente del grupo de la técnica abierta (10%). Tabla 6.

	ABIERTA (N=10)	CERRADA (N=10)	p
EDAD	54 (34-68)	69 (51-79)	NS
SEXO			
MUJER	5	5	NS
HOMBRE	5	5	
ASA			
I	0	0	p> 0,05
II	4	3	
III	6	7	
IV	0	0	

	ABIERTA (N=10)	CERRADA (N=10)	p
ECOG			
0	9	9	NS
1	1	1	
ANTECEDENTES PERSONALES			
CARDIOPATÍA	2	1	p> 0,05
DM	1	2	
EPOC	0	0	
HTA	3	6	
INSUFICIENCIA RENAL	0	0	
PRIOR SURGERY SCORE			
0	0	0	p> 0,05
1	3	7	
2	6	3	
3	1	0	
IMC	27,04 (7,49)	27,32 (7,59)	NS

Tabla 6: Datos demográficos

	ABIERTA (N=10)	CERRADA (N=10)	p
LOCALIZACIÓN PRIMARIO			
COLON ASCENDENTE	5	5	NS
COLON DESCENDENTE	1	1	
SIGMA	4	4	
ORIGEN CARCINOMATOSIS			
PRIMARIO	1	2	p > 0,05
RECIDIVA	6	6	
2º LOOK	3	0	
PERSISTENCIA	0	2	
HIPEC LARGA			
MMC	1	2	p > 0,05

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. ($p > 0,05$) en los datos demográficos estudiados.

CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS

INDICE DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL

La distribución del índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) es más variada en el grupo de la técnica abierta.

ICP	ABIERTA	CERRADA
0-6	7	6
7-12	1	4
13-20	1	0
>20	1	0

Tabla 7: Comparativa de la distribución del índice de carcinomatosis peritoneal según técnica.

PERITONECTOMÍAS

Las peritonectomías realizadas han sido más numerosas en el grupo de pacientes de la técnica cerrada. La peritonectomía más frecuente realizada en ambos grupos ha sido la omentectomía. La electroevaporación de implantes milimétricos no ha sido necesaria realizarla en el grupo de pacientes de la técnica abierta. La localización de electroevaporación más frecuente ha sido en el mesenterio y la pelvis.

A continuación se muestran las tablas comparando en ambos grupos el número y tipo de peritonectomías y electroevaporaciones. Tablas 8 y 9.

TIPO DE PERITONECTOMÍA / TÉCNICA	ABIERTA	CERRADA
Omentectomía	4	6
Pelvis	0	3
Morrison	0	1
Flancos	0	1
Parietal anterior	1	0
Diafragma derecho	1	0
Diafragma izquierdo	0	0
Glisson	0	0
Ligamento hepatoduodenal	0	0
Receso superior de transcavidad	0	0

Tabla 8: Comparativa del tipo de peritonectomía según técnica

Electroevaporación / Técnica	ABIERTA	CERRADA
Mesenterio	0	2
Pelvis	0	2
Diafragma derecho	0	1
Diafragma izquierdo	0	0
Glisson	0	0
Receso superior transcavidad	0	0

Tabla 9: Comparativa del tipo de electroevaporación según técnica

RESECCIONES VISCERALES

Los pacientes de la técnica abierta han necesitado mayor número de anastomosis que los pacientes de la técnica cerrada. La mayor parte de los pacientes que han necesitado la realización de anastomosis han precisado sólo una anastomosis.

Los pacientes de la técnica cerrada han precisado más resecciones viscerales que los pacientes de la técnica abierta.

La mayor parte de los pacientes, en ambos grupos, no han requerido la realización de enterorrafias. Pero de entre los que las han necesitado la mayoría pertenecen al grupo de la técnica cerrada.

El número de anastomosis, resecciones viscerales y enterorrafias se muestra en las tablas 10-12.

Número de anastomosis / Técnica	ABIERTA	CERRADA
0	1	6
1	8	3
2	1	1

Tabla 10: Comparativa del número de anastomosis según técnica.

TIPO DE RESECCIÓN VISCERAL	ABIERTA	CERRADA
Recto-sigma	3	4
Apendicectomía	3	2
Resección íleon	2	1
Hemicolectomía derecha	2	1
Doble anexectomía	2	3
Resección yeyuno	1	1
Hemicolectomía izquierda	1	1
Esplenectomía	1	1
Pancreatectomía distal	1	0
Colecistectomía	1	0
Apertura diafragmatica	1	1
Resección parcial de vejiga	0	2
Histerectomía	0	3

Tabla 11: Comparativa del número de resecciones viscerales según técnica.

Enterorrafias	ABIERTA	CERRADA
0	8	7
1 – 3	1	3
>3	1	0

Tabla 12: Comparativa del número de enterorrafias según técnica.

No se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. ($p > 0,05$) en las técnicas de resección visceral.

ANÁLISIS HEMODINÁMICO

Las variables hemodinámicas fueron monitorizadas durante el procedimiento y hasta las primeras 72 horas.

Los niveles de hemoglobina presentaron rangos de desviación más amplios en el grupo de la técnica cerrada sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa.

Los niveles de leucocitosis tuvieron un aumento brusco tras la administración de HIPEC que fue más marcado en la técnica cerrada y con su pico máximo en las primeras 24 horas con un descenso posterior y mantenido durante las siguientes 48 horas.

Los niveles de plaquetas permanecieron similares y estables en ambos grupos sin encontrarse significación estadística.

En nuestro estudio no se produjeron alteraciones de la coagulación en las primeras 72 horas midiendo su actividad mediante INR.

No se ha observado insuficiencia renal aguda en las primeras 72 horas como consecuencia del uso de HIPEC con ambas técnicas.

		preHIPEC	postHIPEC	24H	48H	72H
HB	ABIERTA	12,1 (4,4)	11,8 (1,3)	11,2 (3,8)	10,2 (3,6)	10,3 (4)
	CERRADA	12,6 (3,3)	11,4 (3,3)	11,2 (2,5)	10,4 (3)	10,4 (2,7)
Leucocitos	ABIERTA	10,1 (8,8)	15,1 (8,7)	11,4 (4,5)	8,6 (5,3)	8,1 (5,8)
	CERRADA	6,3 (2,89)	12,8 (8,3)	11,1 (6,6)	9,4 (7,5)	9,1 (5,2)
Plaquetas	ABIERTA	174 (84)	181 (114)	161 (92)	130 (86)	166 (46)
	CERRADA	192 (73)	182 (101)	155 (76)	139 (82)	149 (103)
INR	ABIERTA	0,98 (0,12)	0,96 (0,07)	1,06 (0,19)	1,06 (0,16)	0,98 (0,14)
	CERRADA	0,9 (0,06)	1,01 (0,19)	1,16 (0,2)	1,06 (0,22)	1,04 (0,19)
Creatinina	ABIERTA	0,69 (0,2)	0,75 (0,3)	0,7 (0,3)	0,67 (0,2)	0,67 (0,2)
	CERRADA	0,71 (0,1)	0,72 (0,3)	0,79 (0,2)	0,69 (0,2)	0,66 (0,3)

Tabla 13: Comparativa de los niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, INR y creatinina según técnica: Mediana (Rango intercuartil)

El análisis univariable de los niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, INR y creatinina según técnica muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) a lo largo del seguimiento.

En nuestro estudio no se ha observado hiponatremia y los valores de potasio, magnesio y calcio han permanecido estables durante el postoperatorio.

Tampoco se ha presentado acidosis láctica y los valores de pH y ácido láctico permanecen estables con ambas técnicas.

		preHIPEC	postHIPEC	24H	48H	72H
Sodio	ABIERTA	139 (5)	136 (5)	135 (4)	137 (4)	136 (4)
	CERRADA	139 (1)	136 (2)	136 (3)	138 (4)	138 (3)
Potasio	ABIERTA	3,8 (0,8)	3,6 (0,9)	4,1 (0,5)	3,9 (0,6)	3,9 (0,3)
	CERRADA	3,7 (0,4)	3,6 (0,6)	4,2 (0,7)	3,9 (0,3)	3,9 (0,2)
pH	ABIERTA	7,32 (0,1)	7,26 (0,1)	7,35 (0,1)	7,34 (0,04)	7,36 (0,07)
	CERRADA	7,36 (0,1)	7,28 (0,1)	7,32 (0,1)	7,35 (0,07)	7,36 (0,07)

		preHIPEC	postHIPEC	24H	48H	72H
ácido láctico	ABIERTA	1,9 (1,7)	3,8 (2,3)	1,4 (0,8)	1 (0,6)	1,3 (0,7)
	CERRADA	1,3 (1,1)	3,3 (1,8)	1,5 (1,3)	1,3 (1)	1,2 (0,7)

Tabla 14: Comparativa de los niveles de sodio, potasio, pH y ácido láctico según técnica: Mediana (Rango intercuartil)

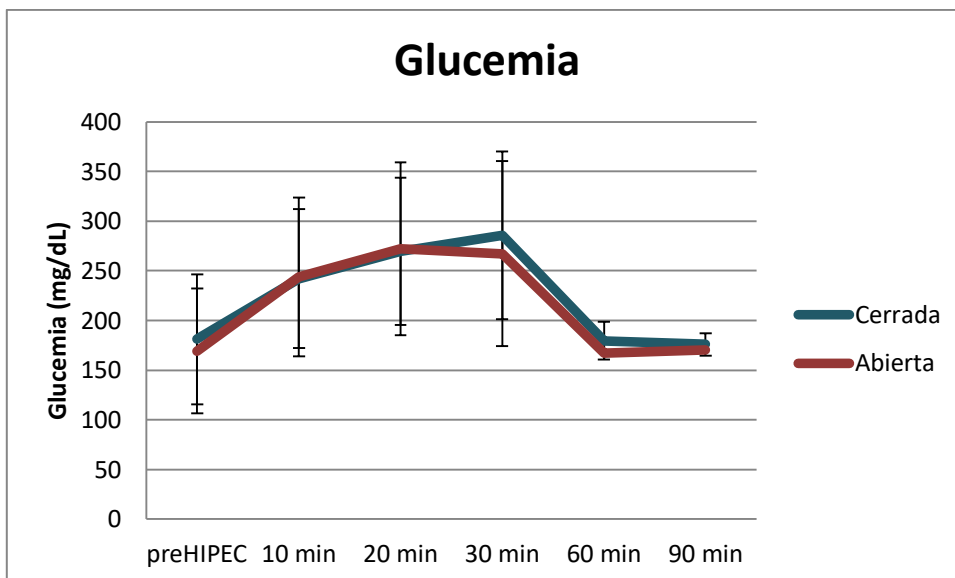
El análisis univariable de los niveles de sodio, potasio, pH y ácido láctico según técnica muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) a lo largo del seguimiento.

		24H	48H	72H
Magnesio	ABIERTA	2 (0,6)	2 (0,4)	2 (0,4)
	CERRADA	2 (0,4)	2 (0,3)	2 (0,4)
Calcio	ABIERTA	8,5 (0,4)	8,8 (0,7)	9 (0,5)
	CERRADA	8,5 (0,7)	8,8 (0,7)	8,9 (0,6)

Tabla 15: Comparativa de los niveles de magnesio y calcio según técnica: Mediana (Rango intercuartil)

El análisis univariable de los niveles de magnesio y calcio según técnica muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) a lo largo del seguimiento.

Los valores medios de glucemia han sido prácticamente iguales en las dos técnicas con rangos de desviación estándar similares presentado un aumento de la glucemia a medida que transcurría la HIPEC y descendiendo en el caso de las HIPEC largas.



Gráfica 1: Niveles de glucemia durante HIPEC

La media de insulina total al finalizar la HIPEC en el grupo de la técnica abierta ha sido de 40,4 UI y en el grupo de la técnica cerrada de 45,3UI.

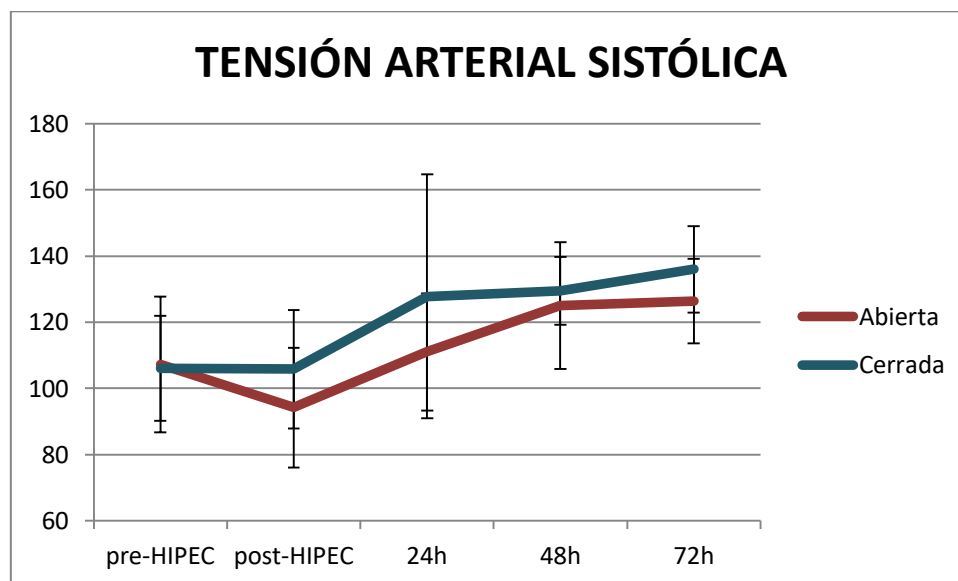
El análisis univariable de la glucemia según el tipo de técnica no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) durante el tiempo de seguimiento.

		24H	48H	72H
Glucosa	ABIERTA	145 (35)	129 (32)	132 (57)
	CERRADA	155 (41)	130 (39)	126 (32)

Tabla 16: Niveles de glucemia durante las primeras 72 horas tras HIPEC

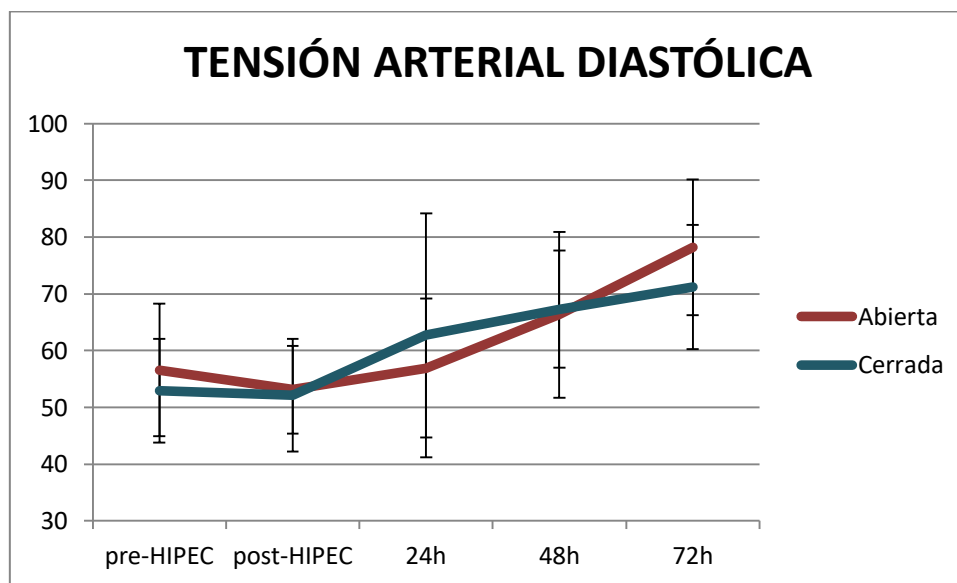
La media de los niveles de glucemia durante las primeras 72 horas permaneció prácticamente igual entre ambas técnicas. No hay diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

En nuestro estudio la tensión arterial sistólica desciende ligeramente con ambas técnicas durante la HIPEC. No obstante este descenso es más prolongado en la técnica abierta en la que se mantiene hasta las primeras 48 horas. El ascenso de la tensión arterial sistólica en la técnica cerrada aparece a las 24 horas.



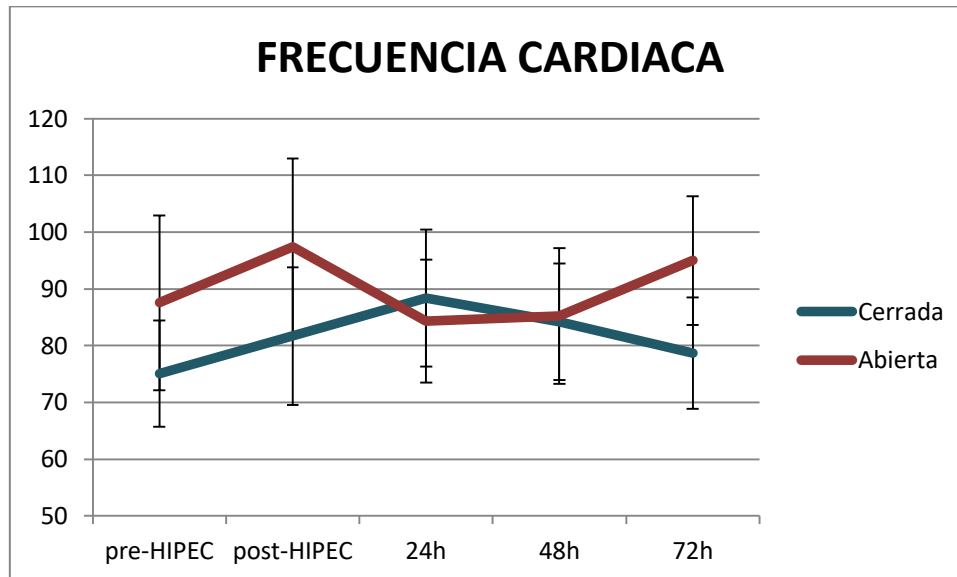
Gráfica 2: Descriptivas de la tensión arterial sistólica según técnica

De igual manera la tensión arterial diastólica desciende con ambas técnicas durante la HIPEC. Su comportamiento es similar al de la tensión sistólica siendo el descenso más prolongado en la técnica abierta que en la cerrada y en el mismo intervalo de tiempo.



Gráfica 3: Descriptivas de la tensión arterial diastólica según técnica

La frecuencia cardiaca aumenta con ambas técnicas presentando valores más altos en el grupo de la técnica abierta. La técnica cerrada presenta menor aumento de la frecuencia cardiaca y presenta valores más homogéneos.

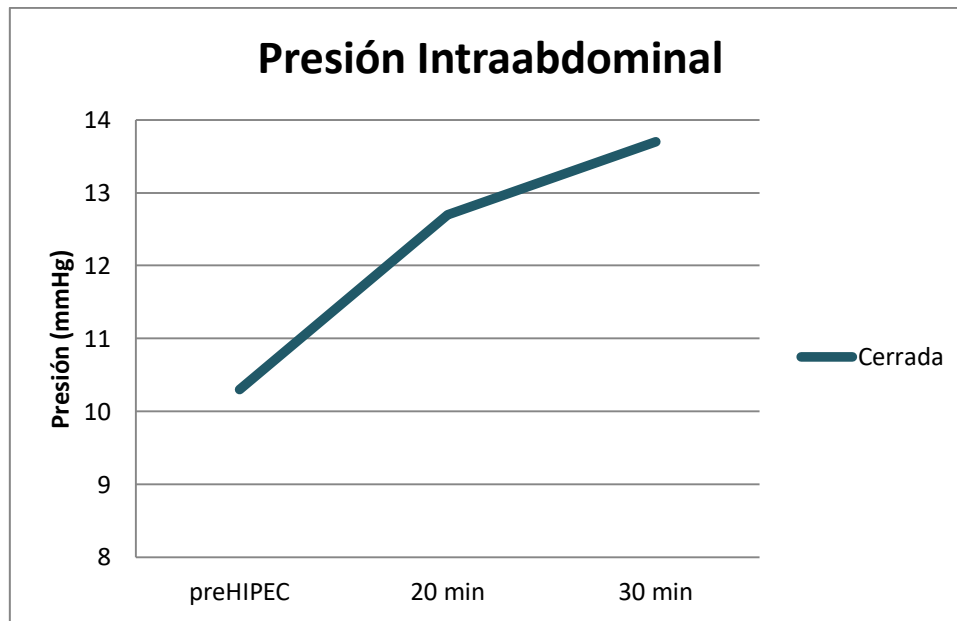


Gráfica 4: Descriptivas de la frecuencia cardiaca según técnica

El análisis univariable de los niveles de tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca según técnica demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) a lo largo del seguimiento.

Ambas técnicas son seguras ya que presentan tensiones arteriales sistólicas, diastólicas y frecuencia cardiaca dentro de valores seguros para el paciente.

La presión intraabdominal en la técnica cerrada aumenta de manera exponencial a lo largo de la HIPEC dentro de valores seguros para el paciente.

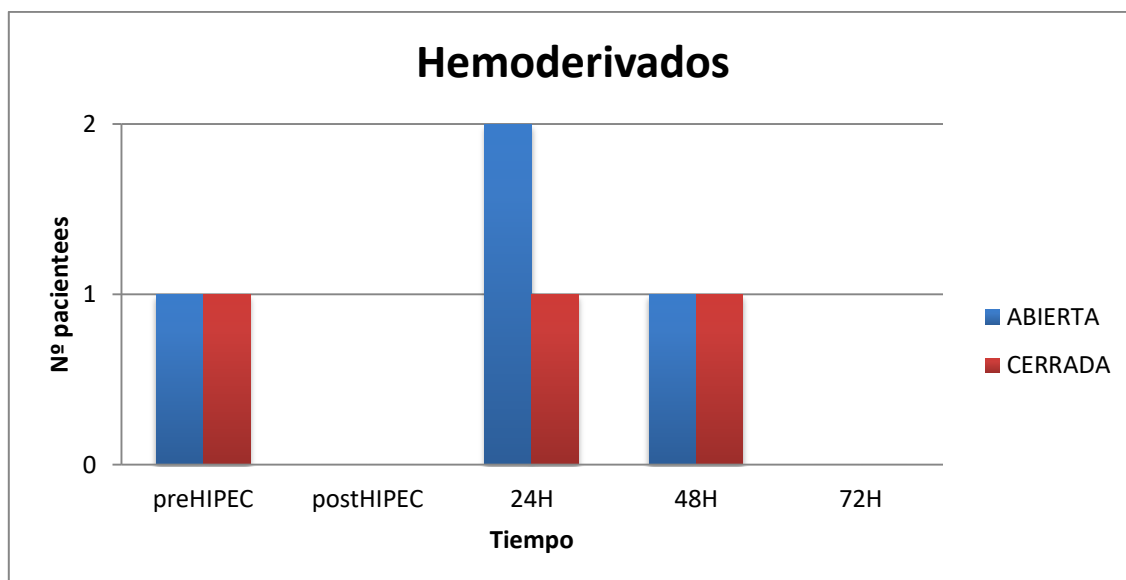


Gráfica 5: Presión intraabdominal técnica cerrada

La necesidad de transfusión postoperatoria con la técnica abierta ha sido de dos pacientes a las 24 horas y un paciente a las 48 horas mientras que con la técnica cerrada ha sido de un paciente a las 24 horas y otro paciente a las 48 horas. La cantidad total que ha sido necesaria transfundir a cada paciente ha sido de dos concentrados de hemáties.

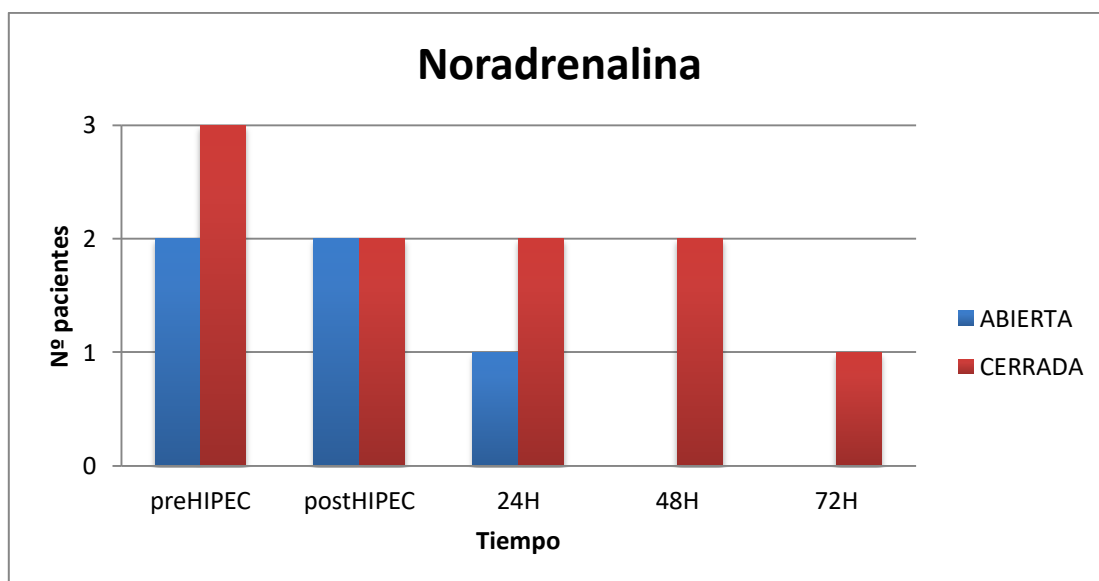
Los pacientes que han requerido transfusión en la técnica abierta a las 24 horas tenían realizada resección visceral y uno de ellos además peritonectomía. El paciente de la técnica cerrada sólo tenía realizada peritonectomía.

El paciente de la técnica abierta que ha requerido transfusión a las 48 horas tenía realizada una resección visceral amplia y peritonectomía mientras que el paciente de la técnica cerrada tenía resección visceral sin peritonectomía.



Gráfica 6: Comparativa de la necesidad de hemoderivados según técnica

Los requerimientos de noradrenalina han sido iguales al finalizar la HIPEC con las dos técnicas pero han permanecido más altos con la técnica cerrada aunque sin encontrarse asociación estadística.



Gráfica 7: Comparativa de la necesidad de noradrenalina según técnica

Nuestra muestra a estudio presenta una mediana de requerimientos de cristaloideos y coloides mayor con la técnica cerrada. La mayor necesidad de volemia se produce a expensas de cristaloideos y fundamentalmente durante las primeras 24 horas.

CRISTALOIDES	ABIERTA Mediana (Rango)	CERRADA Mediana (Rango)
preHIPEC	1850 (1000-3000)	100 (0-3000)
24H	1750 (0-4000)	3000 (500-6700)
48H	950 (0-2000)	1631 (200-3350)
72H	1100 (0-2900)	500 (0-3100)

Tabla 17: Comparación de uso de cristaloideos según técnica: Mediana (Rango)

COLOIDES	ABIERTA Mediana (Rango)	CERRADA
preHIPEC	170 (0-750)	0 (0-1900)
24H	0 (0-1000)	0 (0-2000)
48H	0	0
72H	0	0

Tabla 18: Comparación de uso de coloides según técnica. Mediana (Rango)

	ABIERTA	CERRADA
UCI	2 (0-4)	2 (1-7)
HOSPITALARIA	8,5 (6-29)	14,5(7-29)

Tabla 19: Comparación de estancia en días según técnica. Media (Rango)

La media de tiempo de ingreso en planta de hospitalización de cirugía es menor con la técnica abierta en nuestra serie pero al comprobar los rangos de días se ven que son similares.

No hay significación estadística (UCI: $p=0,6$; Hospitalización: $p=0,75$) y por lo tanto no hay diferencia en cuanto a los días de hospitalización entre las dos técnicas.

El tiempo que se tarda en alcanzar la temperatura óptima de hipertermia para iniciar la quimioperfusión es similar en ambas técnicas.

La mediana de tiempo quirúrgico ha sido igual al comparar ambas técnicas.

Los volúmenes de quimioterápico previsto, infundido y retirado han permanecido estables en los dos grupos. La mediana de volumen en esos tres momentos ha sido homogénea en la técnica abierta y ha variado ligeramente en la técnica cerrada.

	ABIERTA	CERRADA
Tiempo hasta alcanzar la temperatura (min)	8 (11)	8,5 (3,8)
Tiempo de montaje del dispositivo	19 (8,5)	24 (10,8)

Tabla 20: Comparativa del tiempo hasta alcanzar la temperatura y el montaje según técnica: Mediana (rango intercuartílico)

	ABIERTA	CERRADA
Volumen previsto de quimioterápico	2500 (500)	2750 (1000)
Volumen infundido	2500 (1200)	2560 (2050)
Volumen retirado	2500 (900)	2825 (1961)

Tabla 21: Comparativa de los volúmenes de quimioterápico según técnica: Mediana (rango intercuartílico)

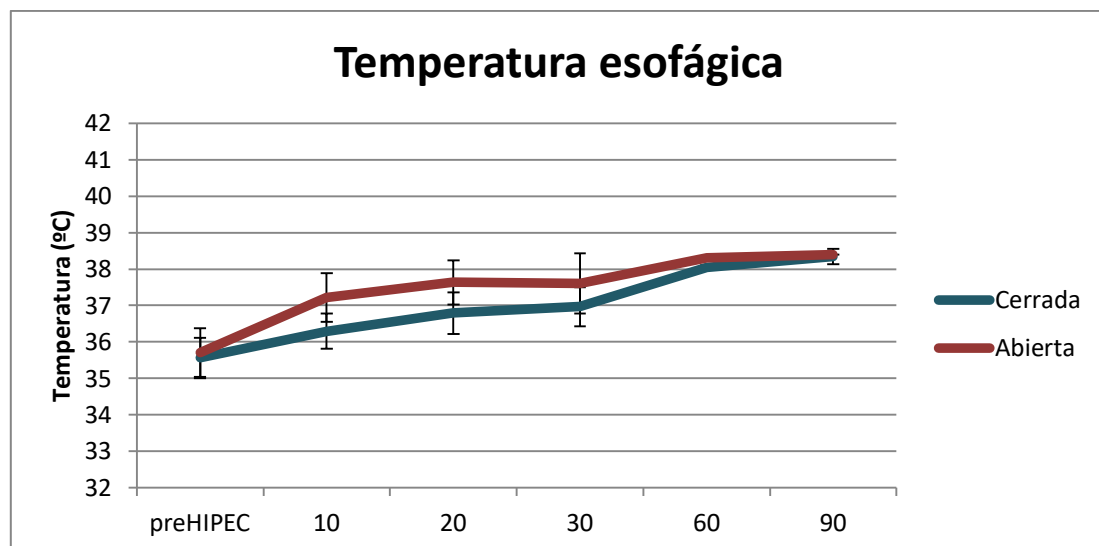
	ABIERTA	CERRADA
Tiempo total de la intervención (min)	300 (240-540)	300 (240-600)

Tabla 22: Comparativa del tiempo quirúrgico según técnica: Mediana (rango intercuartílico)

ANÁLISIS DE LAS TEMPERATURAS

La temperatura esofágica y vesical fue monitorizada en ambas técnicas y medidas cada 10 minutos en el caso de las HIPEC de 30 minutos y además a los 60 y 90 minutos en el caso de las HIPEC de 90 minutos.

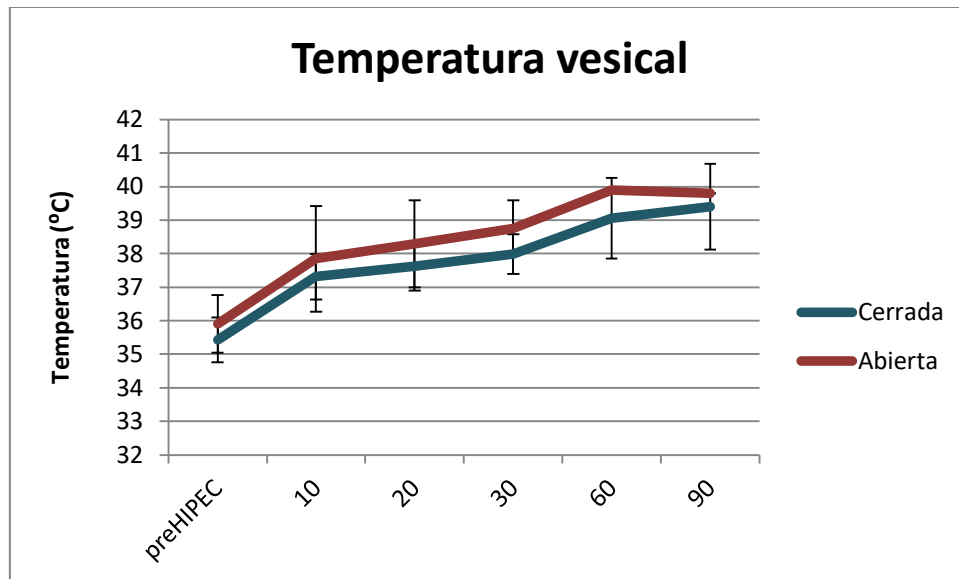
La temperatura esofágica ha permanecido más alta con la técnica abierta siendo de media 37,6°C a los 20 min de iniciada la HIPEC frente a 36,8°C a los 20 min en el caso de la técnica cerrada. Sin embargo con la técnica cerrada la temperatura se ha mantenido más homogénea durante todo el procedimiento.



Gráfica 8: Descriptivas de la temperatura esofágica según técnica

De manera análoga a la temperatura esofágica, la temperatura vesical ha permanecido más alta con la técnica abierta siendo de media de 38,3°C a los 20 min de iniciada la HIPEC frente a 37,6°C a los 20 min en el caso de la técnica cerrada. El valor medio en las HIPEC más largas ha sido similar: 39,8°C en la técnica abierta y 39,4°C en la técnica cerrada.

Los valores de temperatura igual que en la medición de la temperatura esofágica se han mantenido más homogéneos en el grupo de la técnica cerrada.



Gráfica 9: Descriptivas de la temperatura vesical según técnica

La temperatura media del quirófano durante los procedimientos realizados con la técnica abierta ha sido de 20°C y durante los procedimientos realizados con la técnica cerrada ha sido de 21°C.

El análisis univariable de la temperatura esofágica y vesical según el tipo de técnica no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) durante el tiempo de seguimiento.

CARACTERÍSTICAS POSTOPERATORIAS

CITORREDUCCIÓN

El grado de citorreducción medido con la clasificación internacional de Completeness of Cytoreduction Score (CCS) es máxima en 9 pacientes del grupo de la técnica abierta (90%) y en 10 pacientes del grupo de la técnica cerrada (100%). Sólo un paciente del grupo de la técnica abierta tiene una citorreducción incompleta (10%).

CCS	ABIERTA	CERRADA
0	9	10
3	1	0

Tabla 23: Comparativa del grado de citorreducción según técnica

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

El número de complicaciones postoperatorias que se registraron en los primeros 30 días tras la cirugía fue de 13 en el total de 20 pacientes y 20 procedimientos. La técnica abierta presentó 4 complicaciones en 10 pacientes y 10 procedimientos. La técnica cerrada presentó 9 complicaciones en 10 pacientes y 10 procedimientos.

La técnica abierta presentó 3 complicaciones grado II (30%) y 1 complicación grado IIIb (10%).

La técnica cerrada presentó 7 complicaciones grado II (70%), 1 complicación grado IIIa (10%) y 1 complicación grado IIIb (10%). Tabla 24

Complicación / Técnica	ABIERTA	CERRADA
II	3	7
IIIa	0	1
IIIb	1	1

Tabla 24: Complicaciones postoperatorias según tipo de técnica

La técnica abierta presentó como complicaciones menores: una infección de catéter (10%), un episodio de fracaso renal agudo (10%), un caso de sero-hematoma de herida (10%), dos episodios de íleo postoperatorio (20%) y dos casos de fiebre con hemocultivo positivo (20%). La complicación mayor consistió en un caso de hemoperitoneo.

La técnica cerrada presentó como complicaciones menores: un episodio de fracaso renal agudo (10%), un caso de diarrea (10%), un cuadro de intolerancia oral(10%), una infección de catéter (10%), una infección de orina (10%), una dehiscencia de sutura tratada con manejo conservador (10%), dos casos de fiebre con hemocultivo positivo (20%), dos íleos postoperatorios (20%) y tres casos de infección profunda de herida (30%). Las complicaciones mayores encontradas se corresponden a una infección profunda con necesidad de drenaje percutáneo (10%) y una dehiscencia de sutura con necesidad de reintervención (10%).

Se analizó la relación de las complicaciones postoperatorias con el tipo de técnica realizada. En un análisis univariable se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de técnica y las complicaciones postoperatorias. Tabla 25.

	ABIERTA	CERRADA	p
Número de complicaciones	4	9	0,03

Tabla 25: Análisis univariable según el tipo de técnica y las complicaciones postoperatorias

En un modelo multivariable que incluyó tensión arterial, hemoglobina y la técnica quirúrgica pudo comprobarse que la OR de la técnica cerrada es de 11,3 con un intervalo de confianza del 95% es de 0,97 a 130. Por lo tanto, no son significativos al incluir el valor 1.

DISCUSIÓN

La principal crítica que se realiza al tratamiento de la carcinomatosis peritoneal es el bajo nivel de evidencia que caracteriza a la mayoría de los estudios sobre este tema.

La primera razón a la que se debe este hecho es a la dificultad de realizar estudios prospectivos aleatorizados en el campo de la terapia locorregional de la carcinomatosis peritoneal.(120)

La segunda razón es la heterogeneidad en la nomenclatura, técnica e instrumental para valorar los efectos locales y resultados. El consenso de Delfos que tuvo lugar en el año 2008 pretende establecer un lenguaje común de los conceptos básicos para poder homogeneizar los estudios en todo el mundo. (121)

Las indicaciones para la cirugía citorreductora con HIPEC están en aumento. (122). A pesar de los avances quirúrgicos y anestésicos a menudo se asocia con alteraciones hemodinámicas que pueden conllevar a aumento de morbilidad y mortalidad. Es un procedimiento quirúrgico largo y complejo que puede tener con importantes pérdidas de fluidos y sangre. El conocimiento de la fisiopatología que acompaña a este proceso es de gran ayuda para conocer el cuidado posterior de los pacientes a los que se realiza esta técnica.

HEMOGLOBINA, LEUCOCITOS, PLAQUETAS e INR

El aumento de los niveles de leucocitos tras la administración de HIPEC con el posterior descenso a las 48 horas está en relación al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y no presenta significación estadística, al igual que ocurre en otros estudios encontrados en la literatura.(123)

Los pacientes sometidos a CRS + HIPEC pueden presentar alteraciones de la homeostasis y la coagulación. Estas alteraciones llevan a coagulopatía y pérdidas sanguíneas en el postoperatorio que ocasionan complicaciones graves. La medida y vigilancia estrecha de estas alteraciones permite reponer las pérdidas y evitar

complicaciones futuras. La importancia de no añadir un aumento en la coagulopatía tiene un gran efecto beneficioso en evitar complicaciones postoperatorias. Además no se observó significación estadística al comparar ambos grupos. Por lo tanto la técnica cerrada es segura en cuanto a evitar fenómenos que favorezcan coagulopatía.

El análisis de las tres series sanguíneas no mostró diferencias estadísticamente significativas. Se mantuvieron dentro de valores estables en ambas técnicas. No se apreciaron efectos de mielosupresión en relación al uso de quimioterápicos en las primeras 72 horas. Este hecho puede deberse al tamaño de la muestra o a que sea necesario mediciones en más tiempo para poder encontrar el efecto si lo hubiese. No obstante hay estudios que afirman que los efectos de mielosupresión encontrados con los quimioterápicos pueden encontrarse ya en las primeras 72 horas. (124)

CREATININA

La incidencia de insuficiencia renal postoperatoria ha sido descrita de hasta más de un 5% asociada a nefrotoxicidad por la quimioterapia usada durante la HIPEC.(35) La mayoría de los casos de insuficiencia renal secundaria a quimioterapia en el uso de HIPEC se han descrito con cisplatino. (125)

La serie que presentamos no muestra insuficiencia renal aguda en las primeras 72 horas como consecuencia del uso de HIPEC con ambas técnicas.

La evaluación de la insuficiencia renal por la medición única del valor de creatinina en plasma no permite evaluar la función glomerular ni la función tubular. Unos valores de creatina normales en plasma no excluyen afectación tubular. Los valores de aclaramiento renal no están medidos pero esto se debe a que los estudios sobre función renal y HIPEC muestran que ésta, por sí misma, no altera la función renal en el postoperatorio inmediato. (123)

Además el uso de volúmenes necesarios para reponer las pérdidas de líquidos y mantener diuresis adecuadas ha favorecido la ausencia de insuficiencia renal. Otro hecho que contribuye es el perfeccionamiento de las moléculas de quimioterapia que

permiten que sean mejor toleradas por el organismo y eviten producir alteraciones renales en comparación con los quimioterápicos antiguos.

Elias muestra en su serie de pacientes una ausencia de insuficiencia renal en el postoperatorio en HIPEC realizadas con oxaliplatino.(126) Así como tampoco la encuentra Pascual-Ramírez al analizar el uso de la técnica cerrada y la aparición de insuficiencia renal.(127)

Podemos concluir que ambas técnicas son seguras en cuanto a no producir insuficiencia renal en las primeras 72 horas.

SODIO Y POTASIO. MAGNESIO Y CALCIO.

Las alteraciones hidroelectrolíticas se producen durante el periodo intraoperatorio y postoperatorio como consecuencia a la respuesta fisiológica a la agresión quirúrgica, quimioterapia y aumento de temperatura producido por la HIPEC. La alteración electrolítica más frecuentemente encontrada es la hiponatremia dilucional como consecuencia de la absorción de agua por el peritoneo (diálisis peritoneal) y la evaporación producida por la hipertermia.(123,125)

La ausencia de hiponatremia y la estabilidad en los valores de potasio, magnesio y calcio que ha presentado nuestra serie permite una mayor estabilidad del medio interno que puede tener repercusiones en una disminución de las complicaciones postoperatorias relacionadas con la alteración del equilibrio hidroelectrolítico.

pH Y ÁCIDO LÁCTICO

La acidosis láctica es una complicación frecuente que se describe como consecuencia de la HIPEC. La asociación de acidosis láctica e hiperglucemia asocia una diuresis osmótica secundaria que puede aumentar los estados de hiponatremia.(123) Por ello

es muy importante evitar esta situación que puede alterar el curso normal del postoperatorio.

Algunos autores que utilizan la técnica cerrada encuentran una moderada acidosis metabólica (88,127-129) pero sin significación estadística. Sin embargo en nuestro estudio no encontramos acidosis láctica y los valores de pH y ácido láctico permanecen estables con ambas técnicas.

GLUCEMIA

La utilización de dextrosa al 5% como solución de transporte del agente quimioterápico produce hiperglucemia que requiere la utilización de insulina para normalizar los niveles de glucemia. Esta hiperglucemia puede producir poliuria osmótica e hiponatremia dilucional.(82,125) Se ha descrito algún caso de edema cerebral como consecuencia de la hiponatremia. (130)

Los niveles de glucemia durante la realización de HIPEC han permanecido iguales en ambos grupos así como las primeras 72 horas del postoperatorio. No se ha encontrado hiponatremia dilucional en nuestra serie. Pese a que la hiperglucemia, poliuria osmótica e hiponatremia dilucional están descritas con el uso de HIPEC y dextrosa al 5% hay series que al igual que la nuestra no presentan diferencias en el postoperatorio. (38,127)

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS PERIOPERATORIOS:

Los efectos de la administración de HIPEC fueron descritos por Esquivel en el año 2000 definiendo un estado hiperdinámico caracterizado por un aumento de la frecuencia cardíaca y una disminución de las resistencias vasculares periféricas que se traduce en hipotensión.(131)

Los cambios hemodinámicos que se producen con ambas técnicas presentan valores seguros para el paciente.

La tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y frecuencia cardiaca no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Los datos de nuestra muestra concuerdan con el estudio de Halkia et al (128) que compara 105 pacientes CRS+HIPEC y las dos técnicas. Halkia no encuentra diferencias y encuentra una tendencia a una situación más estable perioperatoria con la técnica cerrada en cuanto a parámetros hemodinámicos pero no en la temperatura intraabdominal. Pascual-Ramírez en el cáncer de ovario tampoco encuentra alteraciones en los parámetros hemodinámicos cuando describe la técnica cerrada para el cáncer de ovario.(127) así como en el estudio de Desgranges(88)

En contraposición hay otros estudios que sí encuentran diferencias en la frecuencia cardiaca estando aumentada en la técnica cerrada. (132) Pascual-Ramírez también lo describe y lo atribuye al aumento de la vasodilatación y disminución relativa del volumen que incrementa la frecuencia cardiaca (127) Rodriguez Silva encuentra mayor estabilidad perioperatoria con la técnica cerrada cuando analizan tensión arterial sistólica y la tensión arterial diastólica, aunque no haya significación estadística pero tienen menor rango. Estos hallazgos también se encuentran en el estudio de Halkia. (128)

Otros estudios por el contrario a pesar de encontrar grandes alteraciones en la cerrada no encuentran significación estadística.(132) Añaden también que quizás no haya podido ser evaluado bien estadísticamente porque la muestra es pequeña y es una de las limitaciones del estudio.

El estudio de la frecuencia cardiaca también ha sido analizado por otros autores. Facy en un modelo porcino encuentra un aumento de la frecuencia cardiaca en la cerrada(133) que se acompaña de hipotensión transitoria. Estos hallazgos coinciden con el estudio de Cafiero que también encuentra aumento de la frecuencia cardiaca durante la perfusión(134) y el estudio de Rodriguez Silva que compara ambas técnicas.(132) Estos autores concluyen que la cerrada es un procedimiento seguro

tanto para el paciente como para el equipo quirúrgico y que la “ascitis artificial” que se produce no causa cambios hemodinámicos peligrosos(134)

El motivo del aumento de la frecuencia cardíaca es explicado por Schluermann como una reacción de inflamación sistémica y de adaptación fisiológica al aumento de la temperatura corporal. (135)

La administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica puede ser llevada a cabo de forma segura utilizando la técnica abierta o la técnica cerrada sin diferencias significativas que alteren los parámetros hemodinámicos perioperatorios.

Estos hallazgos están en relación a los encontrados en la literatura. Existen series de casos comparando ciertos parámetros hemodinámicos con ambas técnicas en carcinomatosis peritoneal de origen ovárico sin encontrarse alteraciones significativas entre ambas modalidades de perfusión.(79,127,129)

Además la técnica cerrada tiene tendencia a condiciones intraoperatorias más estables, pese a la ausencia de significación estadística, lo que expone al paciente a menor estrés quirúrgico.

Algunos estudios apoyan que la técnica cerrada parece ser especialmente útil en pacientes frágiles, con peor estado preoperatorio (edad avanzada, comorbilidades y caquexia) sugiriendo la aplicación de la técnica cerrada en estos pacientes ya que se exponen a un menor estrés al tener condiciones perioperatorias más estables.(128)

PRESIÓN INTRAABDOMINAL

La HIPEC para carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal es tratada en Europa con oxaliplatino.(136) El beneficio de la hipertermia en la penetración del oxaliplatino en los tejidos ha sido demostrado.(137-142) La mayor penetración del oxaliplatino con la técnica abierta con respecto a la técnica cerrada sólo ha sido demostrada en un estudio experimental en cerdos (143) Esto mismo lo observó también Elias hace más de 10 años encontrando que en el mismo modelo animal el

aumento de la presión mejora la penetración del oxaliplatino. (144) La penetración del quimioterápico es una premisa que se relaciona con la eficacia del procedimiento. (61,142,143,145)

Se ha realizado un estudio sobre modelos porcinos con el objetivo de determinar si existe relación entre la presión aplicada y la penetración en los tejidos así como para ver si el uso de presión podría aumentar la superioridad de la técnica abierta y la técnica cerrada. Las respuestas a estos dos objetivos parecen ser negativas en el estudio animal llevado a cabo por Facy (133) cuando se aplican presiones intraabdominales de 29mmHg. En este estudio se observa que a presiones de 18mmHg se alcanzan grandes concentraciones de oxaliplatino con la técnica abierta. La presión de 29mmHg en la técnica abierta no alcanza mejor penetración que con la técnica cerrada a presiones de 18mmHg. La penetración del agente quimioterápico no contrarresta la menor homogeneidad en su distribución y menor concentración observada en modelos experimentales en la técnica cerrada.

Sin embargo el aumento de la eficacia antitumoral debida al aumento de presión parece que sí está establecido en un modelo murino (71) y en un estudio experimental del uso de HIPEC por laparoscopia. (61,146)

Si se consigue más penetración aparece la pregunta de si se expone más al equipo quirúrgico al poder traspasar los guantes. Pero no se han encontrado restos de oxaliplatino en el interior de los guantes al realizar estudios aumentando la presión en la HIPEC con técnica abierta y cerrada. (133)

NIVELES DE CRISTALOIDES Y COLOIDES

La cirugía de la carcinomatosis peritoneal supone mayor reto anestésico para el mantenimiento de esta homeostasis y evitar una alteración fisiopatológica excesiva. El uso de cristaloides y coloides es esencial para reponer estas pérdidas y mantener una resucitación inicial correcta. Además de las pérdidas insensibles propias de cualquier cirugía se añaden las producidas por una gran laparotomía, tiempo quirúrgico mayor y en muchos casos el drenaje de grandes cantidades de ascitis. (87)

Las pérdidas insensibles han sido calculadas sobre una estimación de 6-8 mL/Kg/h pero en el caso de la cirugía de la carcinomatosis peritoneal estos valores alcanzan 12mL/ Kg/h (78). La estrategia de individualizar y ajustar los requerimientos de fluidos usando protocolos de mayor restricción hídrica ha demostrado gran mejoría en la cirugía del tracto gastrointestinal (147) reduciendo la morbilidad y estancia hospitalaria.(148,149)

La técnica cerrada supone una disminución de estos requerimientos, en procedimientos quirúrgicos iguales en comparación con la técnica abierta, debido a la ausencia de exposición ambiental del abdomen durante la administración de HIPEC.

Los pacientes de la técnica cerrada han requerido más volumen, fundamentalmente cristaloideos durante las primeras 24 horas. Esto puede deberse a que los pacientes incluidos en la técnica cerrada presentan cirugías más agresivas y por lo tanto requieren una terapia de reposición de la volemia mayor. Además puede contribuir el número de pacientes incluidos siendo necesarios más pacientes en cada grupo para poder aclarar más este punto.

HEMODERIVADOS Y NORADRENALINA

La cirugía más agresiva se asocia con mayores pérdidas de sangre. La transfusión de hemoderivados se estima que es necesaria en la mitad de los pacientes intraoperatoriamente y en aproximadamente un tercio durante el postoperatorio.(129)

Nuestra serie presenta una frecuencia de transfusiones baja con respecto a las encontradas en la literatura.(38,127,150,151). Los pacientes de la técnica abierta han precisado más transfusiones que los pacientes de la técnica cerrada pero el máximo que han necesitado es de dos concentrados de hemáties.

Los requerimientos de noradrenalina han sido iguales al finalizar la HIPEC con las dos técnicas pero han permanecido más altos con la técnica cerrada aunque sin

encontrarse asociación estadística. No obstante los requerimientos de noradrenalina que encontramos en nuestra muestra son menores que los encontramos en otros trabajos.(152,153)

TEMPERATURAS

La temperatura esofágica y vesical se ha mantenido más homogénea con la técnica cerrada.

Analizando los rangos de desviación estándar en ambas técnicas se aprecia que tiene mayor dispersión la técnica abierta tanto en la temperatura esofágica como en la vesical. Este hallazgo puede estar en relación con las pérdidas que puede producirse al estar el abdomen expuesto a la temperatura ambiental.

La media de temperatura intraabdominal y la temperatura máxima alcanzada con la técnica abierta en nuestra serie presenta unos valores óptimos pero con una desviación hasta 1,5°C como consecuencia de la exposición ambiental del abdomen abierto.

Los datos que encontramos en la literatura apoyan que la temperatura esofágica media alcanzada debe encontrarse en torno a 37,7°C y no debe superar los 38,5°C (154) Los datos que encontramos en nuestra serie coinciden plenamente con los encontrados en la literatura.

Los estudios que comparan las temperaturas entre ambas técnicas también observan mayor estabilidad con la técnica cerrada. Presentan también más dificultad para conseguir un aumento de la temperatura constante con la técnica abierta debido a las pérdidas por exposición del abdomen y a las medidas anestésicas para disminuir la hipertermia.(132)

Algunos autores como Padmanabhan prefieren utilizar la técnica cerrada debido a las dificultades que presenta para mantener una temperatura homogénea con la técnica abierta. (155) Sin embargo Ortega-Deballon describe una ausencia de distribución

homogénea en el abdomen de la temperatura con la técnica cerrada aunque sí se alcanza la hipertermia con ambas técnicas, se trata de un estudio sobre un modelo animal.(143) Para contrarrestar este efecto el modelo que utilizamos en nuestro estudio para la técnica cerrada dispone de un sistema de infusión de CO₂ que crea un flujo de aire que permite una mejor distribución del agente quimioterápico, la temperatura y regular la presión intraabdominal. (156)

TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN, TIEMPO HASTA ALCANZAR LA TEMPERATURA, MONTAJE Y CIRUGÍA

La media de tiempo de hospitalización tanto en UCI como en hospitalización de cirugía no se ve influida por el tipo de técnica.

Nuestros datos coinciden con los estudios descritos en la literatura para la técnica cerrada, como es el estudio de Pascual-Ramírez.(127) y Bell con medianas de estancia iguales. (125) Aunque en el estudio de Halkia presenta mayor estancia hospitalaria con la técnica cerrada frente a la abierta (9,1 días frente a 8,7 días) sin significación estadística, aunque en su estudio compara diferentes orígenes de carcinomatosis peritoneal juntas.(128) El estudio sueco del grupo de Arakelian muestra una media de estancia menor en UCI pero (1 día frente a 2 días) pero un mayor tiempo de estancia total (media de estancia de 22 días frente a 8,5 y 14,5 días con la técnica abierta y cerrada en nuestro estudio).(157)

El tiempo en alcanzar la temperatura óptima de hipertermia para iniciar la quimioperfusión es similar en ambas técnicas. Pese a encontrar en nuestra serie que se ha tardado 5 minutos más en montar el dispositivo de la técnica cerrada este valor no supone un gran aumento del tiempo quirúrgico que pueda producir graves consecuencias perioperatorias.

La técnica de administración de HIPEC no influye sobre el tiempo quirúrgico en nuestro estudio.

Los volúmenes de quimioterápico previsto, infundido y retirado han permanecido estables en los dos grupos. La mediana de volumen en esos tres momentos ha sido homogénea en la técnica abierta y ha variado ligeramente en la técnica cerrada. Los valores en los que ha variado en la técnica cerrada no suponen un valor clínicamente relevante.

No podemos afirmar que haya diferencias en estos parámetros entre ambas técnicas, en nuestro estudio, ya que al compararlos no se ha encontrado significación estadística.

MORBIMORTALIDAD

Las grandes series de pacientes, los estudios multicéntricos, meta-análisis y los ensayos clínicos de pacientes con carcinomatosis peritoneal intervenidos mediante citorreducción y HIPEC muestran que éste es un procedimiento con claro beneficio sobre la supervivencia. (41,76,113,124,138,158-161)

La citorreducción y HIPEC tiene una amplia variedad de factores que pueden producir eventos de morbi-mortalidad como son las alteraciones metabólicas, la resección de enfermedad peritoneal y visceral, cirugías largas, cambios hemodinámicos, aumentos de temperatura intraoperatoria debido a la hipertermia inducida y toxicidad por los agentes quimioterápicos. La clasificación que hemos utilizado en nuestra serie para los eventos de morbi-mortalidad es la de Clavien-Dindo ampliamente utilizada y validada.(108)

Los estudios de morbi-mortalidad de carcinomatosis peritoneal y HIPEC presentan porcentajes de morbilidad de un 33,6% y mortalidad de un 4,1% en 1344 procedimientos como en la serie de Glehen (161) con HIPEC y EPIC, Elias presenta en 523 procedimientos con quimioterapia intraperitoneal 31% de morbilidad y 3,3% de mortalidad (138), Stephen en 200 procedimientos con técnica abierta presenta una morbilidad de 27% y mortalidad de 1,5% (72), Smeenk presenta en 184

procedimientos una morbilidad de 53,3% y mortalidad de 5,4% (162), Verwaal en 102 procedimientos describe una morbilidad de 50% y mortalidad de 7,8% (35), Lopez-Basave en 24 procedimientos con técnica abierta describe una morbilidad de 20,8% y ningún caso de mortalidad (163), Halkia compara 105 procedimientos (60 procedimientos con técnica abierta y 45 procedimientos con técnica cerrada) presentando un 55% de complicaciones mayores con la técnica abierta y un 40% de complicaciones mayores con la técnica cerrada con una mortalidad del 3,3% en la técnica abierta y ninguna en la cerrada sin asociación estadística. (128)

Nuestra serie presentó más complicaciones con la técnica cerrada siendo además estas complicaciones de alto grado. El motivo de encontrar más complicaciones en el grupo de la técnica cerrada puede deberse a que estos pacientes han precisado resecciones viscerales y peritonectomías más agresivas que los pacientes del grupo de la técnica abierta. El análisis sí mostró asociación estadísticamente significativa pero al realizar el estudio se pudo comprobar la ausencia de esta asociación ya que el rango del OR incluía el valor 1. La ausencia de significación estadística está de acorde a lo encontrado en la literatura al comparar la morbilidad y mortalidad entre ambas técnicas. (132)

El aumento del número de pacientes en ambos grupos aclararía la diferencia encontrada entre el análisis univariante y esclarecida con el análisis multivariable.

Así podríamos decir que ambas técnicas son igualmente seguras en términos de morbimortalidad.

MENOR EXPOSICIÓN CON LA TÉCNICA CERRADA

La técnica cerrada reduce el riesgo potencial de exposición a los agentes quimioterápicos del personal de quirófano.(152) Se ha evaluado en otros estudios el riesgo de exposición a platino en miembros del equipo quirúrgico demostrándose una concentración mínima en la sangre y la orina del personal por debajo del umbral de seguridad.(133) Además se han analizado en otros estudios la cara interna de los guantes quirúrgicos en ambos métodos sin objetivarse platino.(164)

El manejo de los pacientes con carcinomatosis peritoneal requiere la colaboración de diferentes especialistas como cirujanos, anestesistas, intensivistas, oncólogos y personal de enfermería especializado. La necesidad más importante de estos pacientes es la presencia de un espíritu de equipo con abordaje multidisciplinar que les permita ser tratados como posibles supervivientes.

CONCLUSIONES

- La administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica puede ser llevada a cabo de forma segura utilizando la técnica abierta o la técnica cerrada sin diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hemodinámicos y electrolíticos perioperatorios.
- El tipo de técnica para la administración de quimiohipertermia no influye en la producción de alteraciones hematológicas.
- La técnica cerrada y la técnica abierta mantienen niveles adecuados de temperatura para la administración de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica sin diferencias entre ambas.
- Las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria no se ve influenciada por el tipo de técnica de HIPEC en los pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal.
- De acuerdo con lo anterior no se han encontrado alteraciones clínicamente relevantes entre la técnica abierta y la cerrada en la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989 Jan 15;63(2):364-367.
- (2) Sampson JA. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol* 1931 Sep;7(5):423-444.39.
- (3) Poveda A. Ovarian cancer treatment: what is new. *Int J Gynecol Cancer* 2003 Nov-Dec;13 Suppl 2:241-250.
- (4) Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.
- (5) de Bree E, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2002 Jan;79(1):46-61.
- (6) Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. *J Clin Oncol* 1988 Jan;6(1):106-118.
- (7) Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 1991 Aug;34(8):723-727.
- (8) Dawson LE, Russell AH, Tong D, Wisbeck WM. Adenocarcinoma of the sigmoid colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *J Surg Oncol* 1983 Feb;22(2):95-99.
- (9) Tong D, Russell AH, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE, et al. Adenocarcinoma of the cecum: natural history and clinical patterns of recurrence following radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983 Mar;9(3):357-360.
- (10) Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE, et al. Adenocarcinoma of the retroperitoneal ascending and descending colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983 Mar;9(3):361-365.
- (11) Willett CG, Tepper JE, Cohen AM, Orlow E, Welch CE. Failure patterns following curative resection of colonic carcinoma. *Ann Surg* 1984 Dec;200(6):685-690.
- (12) Folprecht G, Kohne CH, Lutz MP. Systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Cancer Treat Res* 2007;134:425-440.
- (13) Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000 Jan 15;88(2):358-363.

- (14) Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012 Jan 20;30(3):263-267.
- (15) Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol* 2016 Sep 14;22(34):7692-7707.
- (16) Tsujimoto H, Hagiwara A, Shimotsuma M, Sakakura C, Osaki K, Sasaki S, et al. Role of milky spots as selective implantation sites for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(10):590-595.
- (17) Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, Taniguchi H, Shimotsuma M, Okano S, et al. Milky spots as the implantation site for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *Cancer Res* 1993 Feb 1;53(3):687-692.
- (18) Shimotsuma M, Shields JW, Simpson-Morgan MW, Sakuyama A, Shirasu M, Hagiwara A, et al. Morpho-physiological function and role of omental milky spots as omentum-associated lymphoid tissue (OALT) in the peritoneal cavity. *Lymphology* 1993 Jun;26(2):90-101.
- (19) Tsujimoto H, Takhashi T, Hagiwara A, Shimotsuma M, Sakakura C, Osaki K, et al. Site-specific implantation in the milky spots of malignant cells in peritoneal dissemination: immunohistochemical observation in mice inoculated intraperitoneally with bromodeoxyuridine-labelled cells. *Br J Cancer* 1995 Mar;71(3):468-472.
- (20) Weiss L. Metastatic inefficiency. *Adv Cancer Res* 1990;54:159-211.
- (21) Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004 Apr;5(4):219-228.
- (22) Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-374.
- (23) Glehen O, Gilly FN. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003 Jul;12(3):649-671.
- (24) Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43 Suppl:S15-25.
- (25) Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-374.

- (26) Yan TD, Chu F, Links M, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2006 Dec;32(10):1119-1124.
- (27) Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005 Feb 8;2(1):3.
- (28) Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995 Jan;221(1):29-42.
- (29) Kusamura S, O'Dwyer ST, Baratti D, Younan R, Deraco M. Technical aspects of cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2008 Sep 15;98(4):232-236.
- (30) Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Dileo P, Laterza B, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Failure analysis following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2009 Feb;16(2):463-472.
- (31) Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003 Dec;22(4):465-472.
- (32) Franko J, Gusani NJ, Holtzman MP, Ahrendt SA, Jones HL, Zeh HJ, 3rd, et al. Multivisceral resection does not affect morbidity and survival after cytoreductive surgery and chemoperfusion for carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 Nov;15(11):3065-3072.
- (33) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002 Mar 1;20(5):1248-1259.
- (34) Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001 Jul 1;92(1):71-76.
- (35) Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004 Feb;85(2):61-67.
- (36) Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975 Oct;42:101-104.
- (37) Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003 Mar 1;21(5):799-806.

- (38) Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg* 2003 Jan;138(1):26-33.
- (39) Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Oct 15;21(20):3737-3743.
- (40) Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol* 2008 Sep 15;98(4):242-246.
- (41) Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005 Jan;12(1):65-71.
- (42) Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43 Suppl:S15-25.
- (43) Benizri EI, Bernard JL, Rahili A, Benchimol D, Bereder JM. Small bowel involvement is a prognostic factor in colorectal carcinomatosis treated with complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2012 Apr 11;10:56-7819-10-56.
- (44) Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch* 2000 Feb;67(1):5-8.
- (45) Flessner MF. Intraperitoneal drug therapy: physical and biological principles. *Cancer Treat Res* 2007;134:131-152.
- (46) Markman M. Current status of intraperitoneal antineoplastic drug delivery. *Cancer Treat Res* 2007;134:153-169.
- (47) Flessner M, Henegar J, Bigler S, Genous L. Is the peritoneum a significant transport barrier in peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2003 Nov-Dec;23(6):542-549.
- (48) Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology* 1998 Mar-Apr;55(2):130-138.
- (49) de Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003 Aug;52(2):108-112.

- (50) Dahl O, Dalene R, Schem BC, Mella O. Status of clinical hyperthermia. *Acta Oncol* 1999;38(7):863-873.
- (51) Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003 Jul;12(3):689-701.
- (52) Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment? *Int J Hyperthermia* 2005 Dec;21(8):681-687.
- (53) Urano M, Ling CC. Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int J Hyperthermia* 2002 Jul-Aug;18(4):307-315.
- (54) Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;41(2):147-154.
- (55) Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008 Feb;34(2):154-158.
- (56) Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol* 2006 Aug;32(6):682-685.
- (57) Barrasa A, Van de Speeten K, Anthony Stuart O, Hendrick Sugarbaker P, Zappa L. Rationale for perioperative chemotherapy treatment in peritoneal carcinomatosis. *Cir Esp* 2009 Jan;85(1):3-13.
- (58) Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Oct 15;21(20):3737-3743.
- (59) Gonzalez-Moreno S. Peritoneal Surface Oncology: A progress report. *Eur J Surg Oncol* 2006 Aug;32(6):593-596.
- (60) Chang E, Alexander HR, Libutti SK, Hurst R, Zhai S, Figg WD, et al. Laparoscopic continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *J Am Coll Surg* 2001 Aug;193(2):225-229.
- (61) Gesson-Paute A, Ferron G, Thomas F, de Lara EC, Chatelut E, Querleu D. Pharmacokinetics of oxaliplatin during open versus laparoscopically assisted heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): an experimental study. *Ann Surg Oncol* 2008 Jan;15(1):339-344.

- (62) Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res* 2012;4:413-422.
- (63) Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006 Mar 1;106(5):1144-1153.
- (64) Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res* 1984 Feb;44(2):605-612.
- (65) Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003 Jul;12(3):689-701.
- (66) Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer* 1977 Jun;39(6):2637-2646.
- (67) Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, Heidelberger C, Johnson RO, Margottini M, et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. *Cancer* 1967 Sep;20(9):1351-1381.
- (68) Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999 Dec;6(8):790-796.
- (69) Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmany AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig* 2000;1(5):431-439.
- (70) Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol* 2006 Aug;32(6):619-624.
- (71) Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, et al. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2006 Jul;244(1):106-112.
- (72) Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999 Dec;6(8):790-796.
- (73) Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Takegawa S, Kamata T, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal

dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer* 1990 Jan 1;65(1):65-71.

(74) Turaga K, Levine E, Barone R, Sticca R, Petrelli N, Lambert L, et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol* 2014 May;21(5):1501-1505.

(75) Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open "coliseum technique". *Ann Surg Oncol* 2000 May;7(4):296-300.

(76) Glehen O, Kwiakowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004 Aug 15;22(16):3284-3292.

(77) Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007 Feb;14(2):509-514.

(78) Schmidt C, Moritz S, Rath S, Grossmann E, Wiesenack C, Piso P, et al. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009 Sep 15;100(4):297-301.

(79) Desgranges FP, Steghens A, Rosay H, Meeus P, Stoian A, Daunizeau AL, et al. Epidural analgesia for surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: a risky technique? *Ann Fr Anesth Reanim* 2012 Jan;31(1):53-59.

(80) Raspe C, Flother L, Schneider R, Bucher M, Piso P. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol* 2016 Sep 28.

(81) Perez J, Rodriguez MJ, Campana O, Veiras S, Lorenzo D, Lamas M, et al. Anesthetic management for scheduled peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 20 patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006 Nov;53(9):550-555.

(82) De Somer F, Ceelen W, Delanghe J, De Smet D, Vanackere M, Pattyn P, et al. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. *Perit Dial Int* 2008 Jan-Feb;28(1):61-66.

(83) Borthwick E, Ferguson A. Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management, and outcomes. *BMJ* 2010 Jul 5;341:c3365.

- (84) Raspe C, Piso P, Wiesenack C, Bucher M. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012 Jun;25(3):348-355.
- (85) Kajdi ME, Beck-Schimmer B, Held U, Kofmehl R, Lehmann K, Ganter MT. Anaesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of a single centre three-year experience. *World J Surg Oncol* 2014 May 1;12:136-7819-12-136.
- (86) Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010 Nov;2(11):2490-2518.
- (87) Rankovic VI, Masirevic VP, Pavlov MJ, Ceranic MS, Milenkovic MG, Simic AP, et al. Hemodynamic and cardiovascular problems during modified hyperthermic intraperitoneal perioperative chemotherapy. *Hepatogastroenterology* 2007 Mar;54(74):364-366.
- (88) Desgranges FP, Steghens A, Rosay H, Meeus P, Stoian A, Daunizeau AL, et al. Epidural analgesia for surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: a risky technique? *Ann Fr Anesth Reanim* 2012 Jan;31(1):53-59.
- (89) Cooksley TJ, Haji-Michael P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 2011 Dec 19;9:169-7819-9-169.
- (90) Thanigaimani K, Mohamed F, Cecil T, Moran BJ, Bell J. The use of cardiac output monitoring to guide the administration of intravenous fluid during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Colorectal Dis* 2013 Dec;15(12):1537-1542.
- (91) Cooksley TJ, Haji-Michael P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 2011 Dec 19;9:169-7819-9-169.
- (92) Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG, Nienhuijs SW, de Hingh IH, Wiezer MJ, et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol* 2013 Dec;20(13):4224-4230.
- (93) Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program. *JAMA Surg* 2014 Feb;149(2):170-175.
- (94) Arakelian E, Torkzad MR, Bergman A, Rubertsson S, Mahteme H. Pulmonary influences on early post-operative recovery in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2012 Nov 27;10:258-7819-10-258.

- (95) Glockzin G, von Breitenbuch P, Schlitt HJ, Piso P. Treatment-related morbidity and toxicity of CRS and oxaliplatin-based HIPEC compared to a mitomycin and doxorubicin-based HIPEC protocol in patients with peritoneal carcinomatosis: a matched-pair analysis. *J Surg Oncol* 2013 May;107(6):574-578.
- (96) Spiliotis J, Halkia E, de Bree E. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-current perspectives. *Curr Oncol* 2016 Jun;23(3):e266-75.
- (97) Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010 Dec 15;116(24):5608-5618.
- (98) Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009 Jun;249(6):900-907.
- (99) Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J* 2009 May-Jun;15(3):196-199.
- (100) Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann Surg* 2012 Feb;255(2):348-356.
- (101) Polanco PM, Ding Y, Knox JM, Ramalingam L, Jones H, Hogg ME, et al. Institutional learning curve of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal malignancies. *Ann Surg Oncol* 2015 May;22(5):1673-1679.
- (102) Halkia E, Kopanakis N, Nikolaou G, Spiliotis J. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis. A review on morbidity and mortality. *J BUON* 2015 May;20 Suppl 1:S80-7.
- (103) Kusamura S, Baratti D, Virzi S, Bonomi S, Iusco DR, Grassi A, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. *J Surg Oncol* 2013 Mar;107(4):312-319.
- (104) Ihemelandu CU, McQuellon R, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos K, Levine EA. Predicting postoperative morbidity following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CS+HIPEC) with preoperative FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy) and patient-rated performance status. *Ann Surg Oncol* 2013 Oct;20(11):3519-3526.

- (105) Randle RW, Ahmed S, Levine EA, Fino NF, Swett KR, Stewart JH, et al. Significance of diabetes on morbidity and mortality following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2015 May;111(6):740-745.
- (106) Seretis C, Youssef H. Quality of life after cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2014 Dec;40(12):1605-1613.
- (107) Shan LL, Saxena A, Shan BL, Morris DL. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014 Dec;23(4):199-210.
- (108) Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992 May;111(5):518-526.
- (109) Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994 Feb;219(2):112-119.
- (110) Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012 Jul 10;30(20):2449-2456.
- (111) Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009 Dec 20;27(36):6237-6242.
- (112) Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015 May;22(5):1686-1693.
- (113) Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the peritoneal surface disease severity score on survival in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010 May;17(5):1330-1336.
- (114) Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Nov 9;(11):CD005340. doi(11):CD005340.

- (115) de Bree E, Helm CW. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: rationale and clinical data. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012 Jul;12(7):895-911.
- (116) Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010 Sep;17(9):2370-2377.
- (117) Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012 Nov 16;12:526-2407-12-526.
- (118) Mi DH, Li Z, Yang KH, Cao N, Lethaby A, Tian JH, et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperthermia* 2013;29(2):156-167.
- (119) Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-374.
- (120) Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E, Pocard M, Baton O, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004 May;11(5):518-521.
- (121) Kusamura S, Baratti D, Younan R, Deraco M. The Delphi approach to Attain consensus in methodology of local regional therapy for peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008 Sep 15;98(4):217-219.
- (122) Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007 Jan;14(1):128-133.
- (123) Raft J, Parisot M, Marchal F, Tala S, Desandes E, Lalot JM, et al. Impact of the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on the fluid-electrolytes changes and on the acid-base balance. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010 Oct;29(10):676-681.
- (124) Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004 Feb;11(2):178-186.
- (125) Bell JC, Rylah BG, Chambers RW, Peet H, Mohamed F, Moran BJ. Perioperative management of patients undergoing cytoreductive surgery combined

with heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: a multi-institutional experience. *Ann Surg Oncol* 2012 Dec;19(13):4244-4251.

(126) Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004 Oct;15(10):1558-1565.

(127) Pascual-Ramirez J, Sanchez Garcia S, Gonzalez Ruiz de la Herran,F., Villarejo Campos P, Lopez de la Manzanara Cano,C., Haya Palazuelo J, et al. Security and efficiency of a closed-system, turbulent-flow circuit for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive ovarian surgery: perioperative outputs. *Arch Gynecol Obstet* 2014 Jul;290(1):121-129.

(128) Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, Pavlaku A, Vaxevanidou A, Datsis A, et al. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol* 2015;2015:610597.

(129) Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008 Apr;63(4):389-395.

(130) Nair RL, Tobias J, Stemmerman G, Lowy AM. Cerebral edema in a patient following cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion. *World J Surg Oncol* 2006 Nov 30;4:85.

(131) Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open "coliseum technique". *Ann Surg Oncol* 2000 May;7(4):296-300.

(132) Rodriguez Silva C, Moreno Ruiz FJ, Bellido Estevez I, Carrasco Campos J, Titos Garcia A, Ruiz Lopez M, et al. Are there intra-operative hemodynamic differences between the Coliseum and closed HIPEC techniques in the treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2017 Feb 21;15(1):51-017-1119-2.

(133) Facy O, Combier C, Poussier M, Magnin G, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. High pressure does not counterbalance the advantages of open techniques over closed techniques during heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin. *Surgery* 2015 Jan;157(1):72-78.

(134) Cafiero T, Di Iorio C, Di Minno RM, Sivoletta G, Confuorto G. Non-invasive cardiac monitoring by aortic blood flow determination in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy. *Minerva Anestesiol* 2006 Apr;72(4):207-215.

- (135) Schluermann CN, Hoepfner J, Benk C, Schmidt R, Loop T, Kalbhenn J. Intra-abdominal pressure, Cardiac Index and vascular resistance during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol* 2016 Feb;82(2):160-169.
- (136) Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2008 Sep 15;98(4):263-267.
- (137) Elias D, Raynard B, Bonnay M, Pocard M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan: Pharmacologic studies. *Eur J Surg Oncol* 2006 Aug;32(6):607-613.
- (138) Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010 Jan 1;28(1):63-68.
- (139) Piche N, Leblond FA, Sideris L, Pichette V, Drolet P, Fortier LP, et al. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: a study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model. *Ann Surg* 2011 Jul;254(1):138-144.
- (140) Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002 Feb;13(2):267-272.
- (141) Ferron G, Dattiez S, Gladieff L, Delord JP, Pierre S, Lafont T, et al. Pharmacokinetics of heated intraperitoneal oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 Sep;62(4):679-683.
- (142) Facy O, Al Samman S, Magnin G, Ghiringhelli F, Ladoire S, Chauffert B, et al. High pressure enhances the effect of hyperthermia in intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: an experimental study. *Ann Surg* 2012 Dec;256(6):1084-1088.
- (143) Ortega-Deballon P, Facy O, Jambet S, Magnin G, Cotte E, Beltramo JL, et al. Which method to deliver hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin? An experimental comparison of open and closed techniques. *Ann Surg Oncol* 2010 Jul;17(7):1957-1963.
- (144) Elias D, Antoun S, Raynard B, Puizillout JM, Sabourin JC, Ducreux M, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis using complete excision and intraperitoneal chemohyperthermia. A phase I-II study defining the best technical procedures. *Chirurgie* 1999 Sep;124(4):380-389.

- (145) Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, Rutten HJ, Bleichrodt RP, de Hingh IH. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Ann Surg* 2011 Jul;254(1):125-130.
- (146) Thomas F, Ferron G, Gesson-Paute A, Hristova M, Lochon I, Chatelut E. Increased tissue diffusion of oxaliplatin during laparoscopically assisted versus open heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008 Dec;15(12):3623-3624.
- (147) Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003 Nov;238(5):641-648.
- (148) Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2009 Nov;103(5):637-646.
- (149) Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2002 Jan;88(1):65-71.
- (150) Antoun S, Meshaka P, Soltani D, Blot F, Ducreux M, Lasser P, et al. Complications and tolerance of heated intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis: results of a phase I-II study of peritoneal carcinomatosis from different sources. *Bull Cancer* 2000 Sep;87(9):665-670.
- (151) Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013 Apr;20(4):1082-1087.
- (152) Tsiftsis D, de Bree E, Romanos J, Petrou A, Sanidas E, Askoxylakis J, et al. Peritoneal expansion by artificially produced ascites during perfusion chemotherapy. *Arch Surg* 1999 May;134(5):545-9; discussion 550.
- (153) de la Chapelle A, Perus O, Soubielle J, Raucoules-Aime M, Bernard JL, Bereder JM. High potential for epidural analgesia neuraxial block-associated hypotension in conjunction with heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Reg Anesth Pain Med* 2005 May-Jun;30(3):313-314.
- (154) Perez J, Rodriguez MJ, Campana O, Veiras S, Lorenzo D, Lamas M, et al. Anesthetic management for scheduled peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 20 patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006 Nov;53(9):550-555.

- (155) Padmanabhan N, Kumar BR, Pookunju AP, Srinivasan A, Mahajan V. Preliminary Experience and Morbidity Analysis of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CRS/HIPEC) from a Tertiary Cancer Center in India. *J Clin Diagn Res* 2015 Jun;9(6):XC09-XC13.
- (156) Sanchez-Garcia S, Padilla-Valverde D, Villarejo-Campos P, Martin-Fernandez J, Garcia-Rojas M, Rodriguez-Martinez M. Experimental development of an intra-abdominal chemohyperthermia model using a closed abdomen technique and a PRS-1.0 Combat CO2 recirculation system. *Surgery* 2014 Apr;155(4):719-725.
- (157) Arakelian E, Gunningberg L, Larsson J, Norlen K, Mahteme H. Factors influencing early postoperative recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2011 Oct;37(10):897-903.
- (158) Levine EA, Stewart JH, 4th, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007 May;204(5):943-53; discussion 953-5.
- (159) da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006 Dec;203(6):878-886.
- (160) Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol* 2011 Feb;37(2):148-154.
- (161) Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010 Dec 15;116(24):5608-5618.
- (162) Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007 Nov;94(11):1408-1414.
- (163) Lopez-Basave HN, Morales-Vasquez F, Ruiz Molina JM, Gonzalez-Enciso A, Namendys-Silva SA, Medina Castro JM, et al. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: national cancer institute, Mexico city, Mexico. *ISRN Oncol* 2011;2011:526384.
- (164) Naslund Andreasson S, Anundi H, Thoren SB, Ehrsson H, Mahteme H. Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy? *J Oncol* 2010;2010:649719.

